

U. U. John

Mainx 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0014

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Prof. Dr. Wolff)

Rezidivbeeinflussende Faktoren
nach Operation wegen M. Crohn.
Ergebnisse einer Doppelblindstudie
und Übersicht über die Literatur.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors
der Zahnmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Ulf-Ulrich John
aus Altenkirchen/Ww

Mainz 1981



Dekan : Professor Dr. K. H. Bäßler
1. Gutachter : Professor Dr. Ewe
2. Gutachter : Professor Dr. Holtermüller
Tag der mündlichen Prüfung am 11.11.1981

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Athiologie	1
1.1.1.	Bakterielle und virale Faktoren	1
1.1.2.	Immunologische Reaktion	2
1.2.	Rezidivhäufigkeit nach Operation	3
2.	MATERIAL UND METHODE	5
2.1.	Zielsetzung	5
2.2.	Bewertung der primären kurativen Therapie	6
2.3.	Bewertung der Diagnosekriterien	8
2.4.	Endgültiges Ausleseverfahren	10
2.5.	Definition der rezidivbeeinflussenden Faktoren	11
3.	HAUPTTEIL: REZIDIVBEEINFLUSSENDE FAKTOREN	12
3.1.	Nicht operationsbedingte Faktoren	12
3.1.1.	Genetische Faktoren	12
3.1.1.1.	Familiäre Häufung	12
3.1.1.2.	Ethnische Faktoren	13
3.1.2.	Psychosomatische Faktoren	14
3.1.3.	Alter des Patienten	15
3.1.3.1.	Zusammenfassende Darstellung	19
3.1.4.	Geschlecht des Patienten	20
3.1.5.	Lokalisation der Primärerkrankung	22
3.1.5.1.	Vergleich von Dünndarm, Dünndarm + Colon, Colon	23
3.1.5.2.	Vergleich von primärer Colitis und Ileocolitis	27
3.1.5.2.1.	nach Ileostomie	29
3.1.5.2.2.	nach ileo-rektaler Anastomose	29
3.1.5.3.	Vergleich von mehr proximaler und mehr distaler Resektion	31

3.1.5.4.	Beziehung zwischen Primär- und Rezidivlokalisation	36
3.1.5.4.1.	Rezidivlokalisation nach Anastomosen	37
3.1.5.4.2.	Darstellung prästomaler Rezidive	40
3.1.5.5.	Zusammenfassende Darstellung	41
3.1.6.	Ausdehnung der Erkrankung	44
3.1.7.	Dauer der Erkrankung vor der Operation	47
3.1.7.1.	Mehr Rezidive nach kurzer Vorgeschichte	47
3.1.7.2.	Mehr Rezidive nach langer Vorgeschichte	50
3.1.7.3.	Zusammenfassende Darstellung	51
3.1.8.	Postoperative medikamentöse Rezidivpro- phylaxe	52
3.1.8.1.	Zusammenfassende Darstellung	58
3.2.	O p e r a t i o n s b e d i n g t e F a k t o r e n	61
3.2.1.	Radikalität der Operation	61
3.2.1.1.	Radikales oder nicht bzw. weniger radikales Vorgehen	61
3.2.1.2.	"Skip-lesions" und Lymphknoten	66
3.2.1.3.	Zusammenfassende Darstellung	67
3.2.2.	Zeitpunkt der Operation (Dringlichkeit)	69
3.2.3.	Technik der Operation	71
3.2.3.1.	Vergleich von Resektion und Bypass	71
3.2.3.2.	Zwei-Phasen-Resektion	75
3.2.3.3.	Anastomosenform	76
3.2.3.4.	Nahttechniken und -material	77
3.2.3.5.	Stomatechniken	78
3.2.3.6.	Vagotomie	80
3.2.3.7.	Stoma und Anastomose	80
3.2.4.	Erneute Operation wegen Rezidivs (Reoperation)	81
3.2.4.1.	Zusammenfassende Darstellung	87

4.	DISKUSSION	89
4.1.	Definition des postoperativen Rezidivs	89
4.2.	Allgemeine Überlegungen zur Rezidivursache	89
4.3.	Lokalisation der Erkrankung und des Rezidivs	91
4.4.	Ausdehnung der Erkrankung	96
4.5.	Zeitpunkt des Rezidivs	98
4.6.	Zeitpunkt der Operation	103
4.7.	Medikamentöse Rezidivprophylaxe	103
4.7.1.	Prämedikation und Zeitpunkt der Operation	104
4.7.2.	Widersprüchlichkeit der Studien	106
4.8.	Kritik der eigenen und weiteren Studien	109
5.	SCHLUSS	110
6.	LITERATURVERZEICHNIS	114

- 1 -

EINLEITUNG

=====

1.

1.1.

Äthiologie

Die Pathogenese des M. Crohn ist ungeklärt. Die verschiedenen Hypothesen über die Entstehung lassen sich wie folgt gruppieren:

1.1.1. Immunologische, bakterielle und virale Faktoren

Nach der ersten Beschreibung durch Crohn wurde von Hormans u. Hasse auf histologische Ähnlichkeit der Veränderungen bei der Sarkoidose hingewiesen. Nachdem es Mitschell und Rees (83) 1969 gelungen war, die Sarkoidose auf die Pfoten normaler immundefizitärer Mäuse zu übertragen, gelang gleiches 1970 auch mit ultrafiltrierten Milzlymphknotenextrakten von Crohn-kranken Patienten. Anschließende Passageversuche mit Extrakten aus den Mäusepfoten ergaben in zwei Fällen Dünndarmbefall. Taub (113) und Siltzbach bestätigen das; Anderen gelang es nicht. Cave et al. (17) übertrugen 1973 die Erkrankung vom Menschen auf das Kaninchen; diese wichtige Bestätigung steht noch aus. Nach Mitchell und Parent (84) sind Zellwanddefekte ultrafiltrierbare Pseudomonas-ähnliche Bakterien wiederholt von erkrankten Anteilen des Gastrointestinaltraktes bei M. Crohn isoliert worden, niemals jedoch von Geweben anderer Patienten mit anderen entzündlichen Darmkrankheiten. Antikörpertiter gegen diese Organismen können nachgewiesen werden. Postoperativ fallen die Antikörpertiter ab, wie bei mehreren Patienten festgestellt wurde. Die humoralen Antikörper und möglicherweise auch die gesteigerte zelluläre Immunität gegen verschiedene Pathogene ist am ehesten ein Sekundär-Phänomen (77). Tönnesmann et al. (115) wiesen jedoch bei einem Drittel der M. Crohn Patienten eine konstante Erniedrigung der absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut nach. Die humorale Immunantwort und Werte für Complement und T-B-Zellen waren normal. Somit ergibt sich ein partieller zellulärer

Immundefekt gegenüber primären und sekundären Antigenen.

Die Frage ist jedoch offen, ob der M. Crohn auf dem Boden eines solchen Immundefektes entsteht, oder ob es sich um immunologische Nebenphänomene handelt, die im Krankheitsverlauf entstehen.

1.1.2. Immunologische Reaktion auf normale menschliche Darmbakterien

1966 ergänzten Watson et al. (123) schon vorhandene Ergebnisse über zytotoxische Effekte dahingehend, daß auch humorale Lymphknotenextrakte an M. Crohn Erkrankten ohne Komplement Colonepithelien lysieren. Daß zytotoxische Lymphozytenwirkungen nach einer Reihe von Vorgängen die Erkrankung und wahrscheinlich auch ihre Nebeneffekte hervorrufen, scheint unbestritten. Ob dann eine Colitis ulcerosa oder ein M. Crohn entsteht, soll von der Aktivität der Erkrankung unter der Lymphozytenherkunft (regionale Lymphknoten oder Blut) abhängig sein.

Wenn man die Forschungsergebnisse der letzten Jahre von diversen Autoren überblickt, läßt sich folgende Hypothese immunologischer Ätiologie diskutieren:

Der Prozeß beginnt mit einer Erhöhung der Darmschleimhautpermeabilität für Bakterien und Makromoleküle. Dies ist in frühester Kindheit möglich. Der erst später entstehende "Mukosablock" kann durch kleine oder größere Darmschleimhautveränderungen durchbrochen werden. In diesem Fall können normale Colibakterien und vor allem Endotoxin und Makromoleküle aus dem Darmlumen penetrieren. Durch eine hier lokale Hypersensibilität gegen Antigene normaler Darmkeime kommt es zur Bildung eines Ag-Ak-Komplexes. (Bestimmte Ak bei Erkrankten wurden in der Darmwand Gesunder nicht gefunden). Der Komplex belegt den Lymphozyten wodurch dieser zytotoxisch wird. Die Zytotoxizität der Lymphozyten beschränkt sich auf das Colonepithel. Die Zytotoxizität des aus Lymphozytenextrakt gewonnenen Lymphotoxins bezieht sich auf Colon-, Dünndarm-, Magen- und Leberepithelien.

Die gefundenen pathologischen Veränderungen im Bereich der humoralen und zellulären Immunität sind aber eher als Folge statt Ursache der Erkrankung anzusehen.

Ob diese Mechanismen allein die Entzündung auslösen oder exogene Faktoren wie Nahrungsmittelzusätze (15), evident erhöhter Zuckerkonsum (82) oder vielleicht Viren diese induzieren, ist noch ungeklärt. Vieles weist auf einen multifaktoriellen Auslösemechanismus hin. Auch genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Es werden sowohl eine familiäre Häufung, besonders bei monozygoten Zwillingen (65, 101) als auch eine ethnische, beispielsweise für Juden (101) beschrieben.

1.2. Rezidivhäufigkeit nach Operation

Angeichts der Gemeinsamkeiten in den äthiologischen Hypothesen der beiden Krankheiten M. Crohn und Colitis ulcerosa, des ähnlichen klinischen Bildes, der Schwierigkeiten der Differentialdiagnose, besonders bei M. Crohn des Colons und der guten Ergebnisse nach radikaler operativer Therapie der Colitis ulcerosa lag es nahe, diese Therapieform auch bei M. Crohn anzuwenden. Leider wurden die Erwartungen trotz oftmals radikaler Resektion nicht bestätigt, da Rezidive häufig sind.

Wegen der noch ungeklärten Pathogenese ist eine kausale Therapie nicht möglich. Deshalb ist die Wahl einer geeigneten Therapie für die Prognose von entscheidender Bedeutung. Der wichtigste Aspekt der postoperativen Prognose, die postoperative Rezidivrate, wurde sehr variantenreich beschrieben und zeigt große Schwankungen, (eine Auswahl auf Seite 74 Tab. 49).

Dementsprechend wäre keine Analyse der Ergebnisse chirurgischer Behandlung vollständig ohne detaillierte Betrachtung des Rezidivphänomens. Es schien deshalb angemessen, unsere Doppelblind-Studie (35) unter diesem Gesichtspunkt zu betrachten und den Versuch zu machen, zusätzliche Informationen über das postoperative Rezidiv und dessen beeinflussende Faktoren zu erhalten.

Es werden in dieser Arbeit daher die Ergebnisse unseres Kollektivs von 33 operierten Patienten (35) und die Berichte aus der Literatur einer kritischen Durchsicht unterzogen, die Faktoren, die eine "Rezidivvorhersage" positiv beeinflussen mögen, ausführlich behandelt, und ein Versuch unternommen, einige der Faktoren zu erklären, die zu so breiten Abweichungen in den Darstellungen der Rezidivraten führen.

2. MATERIAL UND METHODE =====

2.1. Zielsetzung

Diese Arbeit behandelt annähernd 50 Studien, die zusammen den Verlauf von ca. 4 000 Patienten beschreiben. Diese Zahlen bedeuten keine absoluten Werte, sondern kennzeichnen nur die ungefähre Größenkategorie. Es sollen zunächst die Bewertungskriterien für die Berücksichtigung von Studien in dieser Arbeit erläutert werden. Bei einigen Autoren werden die Rezidivraten nicht in der Zahl der Patienten mit Rezidiv angegeben, sondern in der Anzahl der Rezidive. In diesen Fällen wurden die Rezidive auf die Anzahl der Rezidivpatienten umgerechnet. War das nicht möglich, wurden die angegebenen Werte übernommen.

Einige Autoren geben Rezidivraten an, die nach versicherungsstatistischen Methoden ("actuarial", "life-table") berechnet wurden. Diese reduzieren die Fehlerquoten, die durch postoperative Patientenfluktuationen und der resultierenden verschiedenen Beobachtungszeiträume (→ unterschiedliche Rezidivraten) entstehen. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit entsprechend gekennzeichnet. Ihnen ist ein höherer Aussagewert beizumessen als den rohen ("crude") Rezidivraten.

Der Begriff Prognose bezieht sich gemäß des Themas dieser Arbeit nur auf das postoperative Rezidiv. Eine hohe Rezidivrate in der Untergruppe eines bestimmten Faktors (z. B. primäre Lokalisation der Erkrankung im Dünndarm + Dickdarm) muß nicht gleichbedeutend sein mit einer schlechten Prognose für Patienten, bei denen diese beiden Darmabschnitte befallen sind. Möglicherweise werden diese Patienten weniger häufig operiert. Im allgemeinen führt nur das chronisch komplizierte Stadium zur Operation. Die Operationsrate bzw. der Ausprägungsgrad der Erkrankung kann also bestimmender Faktor bei der Beurteilung einer allgemeinen Prognose der Erkrankung sein. Somit ergeben sich zur Ermittlung des Effekts allgemeiner Prognosefaktoren drei Patientengruppen:

- A. Patient mit M. Crohn
- B. Patient mit M. Crohn operiert
- C. Patient mit M. Crohn operiert und postoperatives Rezidiv

Keine Studie vergleicht die Gruppen A, B und C miteinander in Bezug auf die hier beschriebenen rezidivbeeinflussenden Faktoren. Die Beziehung zwischen A und B ist Inhalt epidemiologischer Studien. In dieser Arbeit werden die Gruppen B und C der eigenen Doppelblind-Studie und aus der Literatur in Beziehung gesetzt und auf mögliche, das Rezidiv provozierende Faktoren hin untersucht.

2.2. Bewertung der primären kurativen Therapie

Die Rezidivrate wurde nicht aus der Gesamtzahl aller operierten Patienten ermittelt. Entscheidende Bedeutung kam der kurativen Operation zu. Es wurden nur resezierte Patienten berücksichtigt. Wenn es ersichtlich war, daß generell oder häufig nicht kurativ reseziert wurde, fand die Studie keine Berücksichtigung. Ergab sich aus dem Inhalt einer Studie, daß ein Teil der Patienten nicht kurativ operiert wurde, d. h. soweit beurteilbar, nicht radikal reseziert wurde, fand diese Patientengruppe keine Berücksichtigung in den Darstellungen. Das machte häufig eine rechnerische Umarbeitung der Literatur erforderlich. Die in den Kapiteln dargestellten Zahlen und Raten entsprechen also oft nicht denen, die in der Primärliteratur angegeben sind. In diesen Fällen können sie daher nicht ohne weiteres als aus der Veröffentlichung des Autors stammend zitiert werden. War eine Aussonderung nicht radikal resezierter Patienten in einzelnen Kapiteln dieser Arbeit unmöglich, wurde diese Gruppe nicht in diesem Kapitel dargestellt, wohl aber in den Kapiteln, wo die Aussonderung möglich war. Wurde in einer Studie die beobachtete Probandengruppe bis auf wenige Ausnahmen nach Angaben des Autors grundsätzlich radikal reseziert, fand diese Gruppe insgesamt Eingang in diese Arbeit. Denn es ist möglich, daß sich auch in anderen Studien

Patienten befinden, die nicht mit Sicherheit kurativ behandelt wurden, zumal keine allgemein gültige Definition für ein kuratives chirurgisches Vorgehen existiert. Im allgemeinen wird unter einer kurativen Resektion folgendes verstanden: mikro- oder makroskopische totale Entfernung des erkrankten Darms, mit oder ohne Entfernung von befallenen Lymphknoten. Die Rezidivdefinition ist abhängig von der kurativen Behandlung. Allerdings wird die Rezidivdefinition ebenfalls unterschiedlich dargestellt. Eine Umarbeitung der Studien war notwendig, weil es nur vereinzelte Arbeiten gibt, die insgesamt kurativ behandelte Patienten darstellt. Die Zahl dieser Arbeiten wäre aber zu gering, um unter den Thema dieser Arbeit eine Übersicht zu schaffen. Dennoch werden hier auch Patientengruppen beschrieben, die nicht oder wahrscheinlich nicht radikal reseziert wurden, wenn dies aus Gründen der Einzigartigkeit von Phänomenen oder zur Erklärung von allgemeinen Problemen, Thesen oder Widersprüchlichkeiten möglich war. Wie im Kapitel "Lokalisation der Erkrankung" wurde dies dann erwähnt und in den "Zusammenfassenden Darstellungen" und der Diskussion berücksichtigt.

Fast die gesamte zur Verfügung stehende Literatur enthält retrospektive Studien. Die darin beschriebenen Patienten wurden nach Ermessen des behandelnden Arztes und entsprechend ihres Krankheitszustandes behandelt bzw. operiert. Häufig fanden - manchmal bei einem einzigen Patienten - mehrere nicht kurative Operationen statt, bis die entgeltliche Diagnose gestellt oder aus anderen Gründen schließlich "kurativ" operiert wurde. Eine Einordnung dieser Patienten in diese Arbeit war problematisch. In solchen Fällen wurde nach eigenem subjektiven Ermessen in Verbindung mit der allgemeinen Gesamtbeurteilung der betreffenden Studie für oder gegen eine Verwertung dieser entschieden. Patienten, deren Rezidive nach einer zweiten kurativen Resektion dargestellt werden, wurden - wenn diese zahlenmäßig erfaßt werden konnten - ausgeklammert.

Zusammenfassend wurde also ein Versuch unternommen, primäre Rezidive nach primärer, kurativer Operation auf evtl. rezidivbeeinflussende Faktoren hin zu prüfen.

Die Einbeziehung einer Studie als Konsequenz dieser Auswahlkriterien (primäre Resektion, Radikalität) war in manchen Abschnitten dieses Themas möglich, in anderen nicht.

Die Entscheidung darüber war abhängig von der Bedeutung des negativ ausfallenden Auswahlkriteriums für den entsprechenden Abschnitt. (Siehe dazu die Erläuterungen zum Faktor Alter und Geschlecht des Patienten innerhalb des Abschnitts 2.5.).

Dies hat zur Folge, daß Zahlenangaben über die Probanden eines Autors nicht immer unter den einzelnen Abschnitten dieses Themas korrelieren. Dadurch wird eine Beurteilung etwaiger Kombinationen von rezidivbeeinflussenden Faktoren erschwert.

2.3. Bewertung der Diagnosekriterien

Neben der Radikalität der Operation und der Auswahl primärer Resektionen ist ein weiteres wichtiges Auswahlkriterium die Diagnose. In meist älteren Studien findet sich eine größere Anzahl von Patienten mit akuter Ileitis, die oft von selbst nach kürzester Zeit ausheilte und deren Zugehörigkeit zum M. Crohn zweifelhaft ist, (z. B. Yersinose, Backwash-ileitis, Problem der prästomalen Ileitis etc.). Die Studien von Davis (26), 1961 (M. Crohn ab 1 Woche Vorgeschichte), Pollock (94), 1958, Gump (51), 1960 enthalten solche Fälle. Dies trug dazu bei, daß deren Ergebnisse keine oder nur bedingte Berücksichtigung fanden. Eine vollständige Literatur- und Autorenübersicht war die Hauptgrundlage für die Darstellung der Diagnosekriterien zur Auswahl der Studien in dieser Arbeit. Dort wurden die Untersuchungsmethoden, so wie sie in der Literatur beschrieben werden, nach Labor, Klinik, Endoskopie, Biopsie, Röntgen, histo- oder/und makroskopischer Pathologie und Sonstiges aufgelistet. Manche Autoren geben ihre Methoden nicht (47, 71, 90) und die meisten unvollständig an, was nicht unbedingt auf eine mangelhafte Diagnose schließen läßt. Gleiches gilt für die Diagnose des Rezidivs, die meist postoperativ pathologisch-anatomisch gestellt wird. Die Auflistung der Diagnosekriterien eignete sich

nicht, eine objektive Index-ähnliche Schablone zu schaffen, mit deren Hilfe von den Diagnosekriterien aus über eine endgültige Verwertung einer Studie für diese Arbeit entschieden werden konnte. Sie diente jedoch dazu, mit Hilfe anderer Kriterien (siehe Absatz 2.4.) eine Gesamtbeurteilung der Studie zu ermöglichen. Es zeigte sich andererseits, daß z. B. bei Nugent (91) die Röntgendiagnostik unterblieb und daß die Rezidivdefinition von Baker (8) und Weterman (128) fraglich sind. Dem wird in der Diskussion Rechnung getragen.

Betreffs der Rezidivdefinition bestehen ebenfalls variantenreiche Darstellungen. Davis (26) bezeichnet neben dem Rezidiv nach radikaler Resektion das Auftreten der Erkrankung an vorher gesundem Abschnitt nach Bypass ebenfalls als Rezidiv. Bei Glotzer (45) und Fawaz (39) ist nicht sicher, ob in den Rezidivraten Fälle mit primärem Bypass enthalten sind. Ein Bypass-Rezidiv wäre dann im proximalen Ileum zu finden. Das Rezidiv nach Resektion wird dort histopathologisch in einer Rangfolge von A bis C definiert. Farmer (38) beschreibt nur Rezidive, die wieder operiert wurden. Bei Watts (124) bedeutet ein "befriedigendes Ergebnis", daß kein Rezidiv auftrat. Bei Wenckert (127) ist ein Rezidiv ein "klinischer Rückfall". Für die Rezidivdiagnose wurden keine Röntgenbilder erstellt. Weitere Autoren geben das Rezidiv in einer Rangordnung an, andere stellen Reoperationsraten dar: Banks (9) beschreibt postoperative Symptome von "excellent" bis "fair". Aus dem Bericht von Colcock geht hervor, daß 55 % der Patienten an verschiedenen Orten zwischen 1933 und 1958 "operiert" wurden, so daß die Rezidivdefinition von vornherein problematisch ist. Diese Probleme betreffen ebenso viele retrospektive Studien anderer Autoren. Allein aus den soeben genannten Gründen wurden die Arbeiten von Colcock (20), Banks (9) und Watts (124) ausgeschlossen.

2.4. Endgültiges Ausleseverfahren

Die endgültige Bewertung von Studien durch die Diagnosekriterien allein war nicht möglich. Erst die Einbeziehung folgender zusätzlicher Auswahlkriterien, die den einzelnen Studien zugeordnet wurden, erlaubte einen Überblick, der eine endgültige Auslese der Literatur für diese Arbeit ermöglichte:

1. Definition des Rezidivs, 2. Radikalität der Operation,
3. akuter M. Crohn, (siehe oben), 4. Zeitpunkt der Beobachtung, z. B. 1929 - 1960, 5. Dauer der Beobachtung, 6. Jahr der Veröffentlichung, 7. Prozentualer Anteil an Bypass-Operationen, 8. Anzahl der beobachteten Patienten, 9. Unter Bemerkungen wurden z. B. primär oder sekundär operierte Patienten oder stark heterogenes Krankengut erwähnt. Eine teils objektive, teils subjektive Gesamtbeurteilung dieser neun Auswahlkriterien entschied über die Aufnahme in die vorliegende Arbeit. Waren mehrere Kriterien negativ zu beurteilen (kurze Beobachtung, altes Krankengut, fragliche Diagnose- oder Rezidivdefinitionen), wurde die Studie nicht verwertet. Auch negativ zu wertende wichtigste Einzelkriterien ("gleichzeitige" Colitis Ulcerosa oder nicht radikale Operation in vielen Fällen) konnten für einen Ausschluß entscheidend sein. Neben der Gruppe von Studien, die von vornherein nicht verwandt werden konnten, fiel über viele Studien (26, 40, 48, 50, 51, 69, 80, 91, 92, 101, 108) die Entscheidung schwer. Deren Ergebnisse werden erwähnt, je nachdem welche Bedeutung die als negativ empfundenen Bewertungskriterien für den entsprechenden rezidivbeeinflussenden Faktor hatten. Als am Positivsten wurden die Arbeiten von acht Autoren (27, 67, 76, 109, 111, 112, 120) und die Eigene (35) gewertet, obwohl diese ebenfalls nicht alle Auslesekriterien erfüllten. Da es sich überwiegend um retrospektive Studien handelt, die auf dieses Thema nicht zugeschnitten sind und für dieses Thema umgearbeitet werden mußten, waren ideale Voraussetzungen, die strengen Auswahlkriterien standhalten, nicht zu erwarten. Eine statistische Auswertung der Zahlen ist deshalb unzulässig und zudem durch die

Heterogenität der Darstellungen nicht möglich. Deshalb schließen zusammenfassende Darstellungen einige Kapitel ab, um einen Überblick zu erlauben. In einigen Kapiteln schließen sich an die reinen Ergebnisdarstellungen Bemerkungen an, um einen Zusammenhang innerhalb der vielgestaltigen Information erkennen zu lassen und die in der Diskussion weiter aufgegriffen werden.

2.5. Definition der rezidivbeeinflussenden Faktoren

Neben dem Problem der Bewertung von Auswahlkriterien, Primärerkrankungs- und Rezidivdefinitionen, bestand die Schwierigkeit in der Suche einer Konformität innerhalb der variantenreichen Faktorendefinitionen. Beispielsweise werden unter dem Faktor "Alter des Patienten" die Altersangaben nur teilweise definiert. Es bieten sich an: Alter zur Zeit des Krankheitsausbruchs, der Diagnose, zu Studienbeginn, der Operation oder des Rezidivs. Da weniger das absolute Alter zu einem bestimmten Zeitpunkt als die vergleichende altersbezogene Rezidivhäufung innerhalb einer Probandengruppe maßgebend ist (alt/jung), spielen diese Definitionsunterschiede im Kapitel 3.1.3. (Alter des Patienten) nur eine untergeordnete Rolle und fanden deshalb keine Berücksichtigung in Untergruppen. Eine solche Einteilung wäre ohnehin nicht möglich gewesen.

Da das Alter ein nicht zu beeinflussender Faktor ist und man davon ausgehen kann, daß nicht erfüllte Kriterien von Studien für den Eingang in diese Arbeit gleichmäßig in allen Altersgruppen zum Tragen kommen, wurden hier auch Studien mit weniger guten Kriterien berücksichtigt. Gleiches gilt für das Kapitel "Geschlecht".

Im Kapitel "Lokalisation der Erkrankung" werden die befallenen Darmabschnitte häufig vielgestaltig aufgeführt. In diesen Fällen wurden die Angaben auf die drei Hauptlokalisationen (Dünndarm, Dickdarm, beides) so gut es ging summierend begrenzt. Damit wurde ein Vergleich mit anderen Studien möglich.

Ähnliche Erwägungen sind auf andere Kapitel übertragbar.

3. REZIDIVBEEINFLUSSENDE FAKTOREN

3.1. Nicht operativ bedingte Faktoren

3.1.1. GENETISCHE FAKTOREN =====

3.1.1.1. Familiäre Häufung

Bei der Ätiologie des M. Crohn spielen die Untersuchungen über die Erbllichkeit eine wichtige Rolle. Crohn sah bei 800 Patienten eine familiäre Häufigkeit von 2,5 %, Kirsner und Spencer (zit. nach 2) in 185 Fällen 10,8 % und Lennard-Jones (77) in 145 Fällen 6 %. Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung würde ohne erbliche Faktoren ein zweiter Fall eines M. Crohn in einer Familie nur in 0,000004 % (2) bzw. in 0,00000025 % (87) auftreten. Eine familiäre Häufung könnte zum Einen durch Vererbung (mit oder ohne Umwelteinflüsse), zum Anderen allein durch pränatale, natale oder postnatale externe Einflüsse erklärt werden (2). Über den Vererbungsmechanismus gibt es drei verschiedene Vorstellungen. Unwahrscheinlich ist eine geschlechtsgebundene Vererbung oder ein klassischer Mendelscher Erbgang. Vielleicht gibt es auch zwei Formen der Erkrankung, eine genetisch determinierte und eine durch Umweltfaktoren bedingte (2). Berichte über 11 Fälle von M. Crohn bei eineiigen Zwillingen stützen die Theorie über eine Erbllichkeit: bei 4 von 6 Fällen, bei denen die externen Bedingungen präzisiert wurden, waren diese identisch. Bei 9 der 11 Fälle war der Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs und seine Topographie fast identisch, obwohl in einigen Fällen keine gemeinsamen äußeren Bedingungen für jeweils beide Zwillinge bestanden. Deshalb kommen Morichau-Beauchant et. al. (87) zu dem Schluß, daß genetische Faktoren bei der M. Crohn-Entstehung eine Rolle spielen, obwohl theoretische Wahrscheinlichkeitsberechnungen dem widersprechen, (siehe oben). Demzufolge wäre zu erwarten, daß aufgrund der großen Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufs bei monozygoten Zwillingen ebenfalls das

Rezidiv, vielleicht auch dessen Zeitpunkt, identisch sind. Auch Kuspira et. al. (70) messen den genetischen gegenüber den externen Faktoren noch größere Bedeutung zu als Almy und Sherlock (2): Als Erbmodus nehmen sie ein autosomales, dominantes Gen mit reduzierter Penetranz an (70).

Schließlich spricht auf das häufige gemeinsame Auftreten der Enteritis regionalis mit einer sicher erblich determinierten Krankheit wie die Spondylitis ankylopoetica für genetische Einflüsse (70). Der HLA-B 27-Typ, der in ca. 90 % bei Patienten mit M. Bechterew gefunden wird, ist in einem erhöhten Prozentsatz auch bei Patienten mit M. Crohn vorhanden. Die Zahl der HLA-B 27 Träger einer normalen Population, die einen M. Bechterew entwickeln beträgt rd. 5 %, beim M. Crohn waren es 66 %. Letztere können mit einer Wahrscheinlichkeit von 66 % damit rechnen, einen M. Bechterew zu entwickeln, (22).

Entsprechend einer epidemiologischen Studie in der Stockholmer Gegend über 826 Patienten mit M. Crohn (54, 1979) bestand jedoch "keine demonstrierbare genetische Verbindung zur Colitis Ulcerosa, Saroidose oder ankylosierender Spondilitis".

3.1.1.2. Ethnische Faktoren

Mögliche genetische- und Umweltfaktoren wie Lebens-, Klima- und Ernährungsbedingungen mögen dazu beitragen, daß der M. Crohn entsteht und, oder dessen Verlauf einschließlich des Rezidivgeschehens beeinflußt wird.

Nach amerikanischen Studien ist der M. Crohn bei der jüdischen Bevölkerung häufiger und bei Negern seltener (34). Eine Untersuchung von Acheson, z. B., 1960 (zit. nach 25) zeigte, daß bei Juden die Ileitis 3 mal so häufig vorkam wie bei der Kontrollbevölkerung. Ebenso wurde in einer Studie in der Stockholmer Gegend (54) der M. Crohn bei Juden 3 mal so hoch geschätzt. Auch Van Patter, 1954 (92) hat den Eindruck, daß die Krankheit bei

Hebräern häufiger auftritt und einen fulminanteren Verlauf nimmt als bei Anderen. Die von ihm dazu angegebene Tabelle über den Zustand der Patienten bestätigt dies jedoch nicht. Allerdings war gemäß Tab. 1 die Rezidivrate der hebräischen Patienten um 18 % höher als bei Nicht-Hebräern. (Die Studie von Van Patter et. al. erfüllt nicht alle Kriterien für die Aufnahme in diese Arbeit).

Tab. 1: Postoperative Rezidivraten bei Hebräern und Nicht-Hebräern, Van Patter (92) 1954.

ethnische Gruppe	Fälle	Redzive n (%)
Hebräer	81	62 (77)
Nicht-Hebräer	216	128 (59)

Eine unterschiedliche Häufigkeit des Primärleidens bei städtischer und ländlicher Bevölkerung oder in Abhängigkeit von sozialer Stellung läßt sich nicht eruieren (34, 67).

3.1.2. PSYCHOSOMATISCHE FAKTOREN

=====

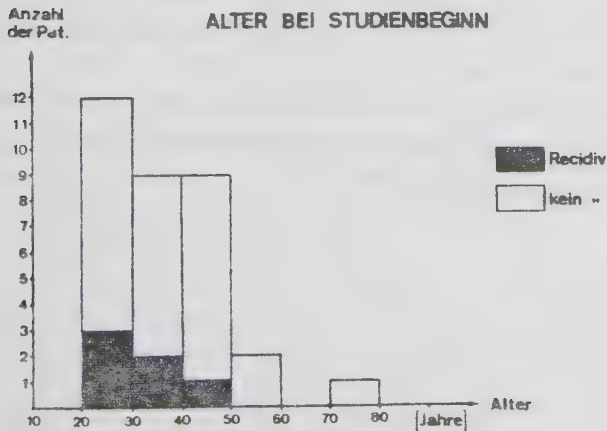
Die Colitis ulcerosa stellt aus psychosomatischer Sicht die bestuntersuchte internistische Erkrankung dar (2, 6, 9). Viele kombinierte Forschergruppen von Internisten und Psychosomatikern fanden übereinstimmend bei Colitispatienten folgende psychodynamischen Prozesse, die von einer neurotischen Fehlentwicklung ausgehen: 1. Unbewältigte Objektverlusterlebnisse als auslösende Situation von Colitisschüben. 2. Narzistische Kränkung. 3. Aggressionsabwehr mit nachfolgender Depression. Wie häufig sich diese psychodynamischen Abläufe bei Colitispatienten nachweisen lassen und wie groß die Zahl jener Patienten ist, welche

die beschriebene Psychosomatik nicht zeigen, darüber liegen keine Befunde vor. Aufgrund der in auffälliger Weise ähnlichen Verhaltensweisen bei M. Crohn-Kranken, meint Freyberger (41), daß sich eine Untersuchung bei diesen Patienten im Hinblick auf den psychodynamischen Ablauf lohnen würde. Inwiefern psychische Faktoren Einfluß auf ein eventuelles postoperatives M. Crohn-Rezidiv hat, läßt sich nicht sagen. Es muß besonders berücksichtigt werden, daß die chronische Krankheit ihrerseits Rückwirkung auf die Psyche hat, so daß es schwierig sein kann zu entscheiden, ob diese psychischen Veränderungen primär oder sekundär sind.

3.1.3. ALTER DES PATIENTEN =====

Das Alter der 6 Rezidivpatienten (20-50 Jahre) der eigenen Mainzer Doppelblind-Studie entsprach in seiner Verteilung dem der Primärgruppe.

Abb. 1: Anzahl der operierten Patienten im Verhältnis zu denen mit postoperativem Rezidiv innerhalb einer Altersgruppe (Mainzer Doppelblind-Studie, 1978)



Auch Davis (26), Lennard-Jones und Stadler (75) und Wenckert (127) konnten keinen Einfluß des Alters auf die Rezidivhäufigkeit erkennen.

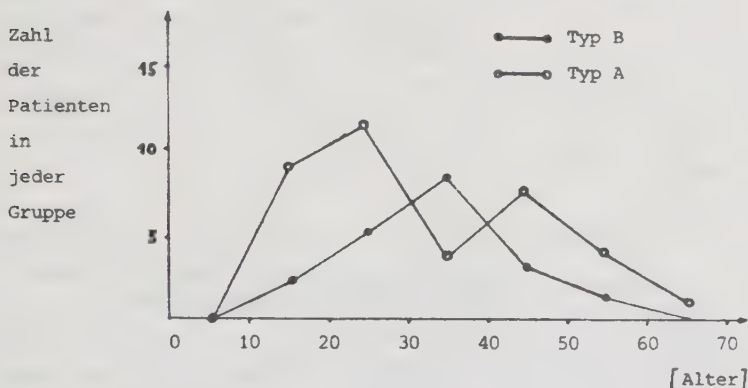
Tab. 2: Rezidivraten in verschiedenen Altersperioden der Autoren
De Dombal (27), Van Patter (92) und Stahlgren et al. (108)

Autor:		27	92	108
Lebens- dekade	Rezidive			
	n	(%)	n	(%)
2.	20	(53)	(62)	2 (100)
3.		(38)	78 (63)	8 (57)
4.		(32)	36 (78)	7 (50)
5.		(30)	17 (65)	3 (38)
6.		(27)	2 (22)	1 (17)
7.		(7)		

Bei Stahlgren (108) und Van Patter (92) sank das Rezidivrisiko deutlich ab der 5. Dekade. Bei De Dombal (27) ist der Rezidivrisikoabfall bei Patienten ab der 6. Dekade zur Zeit der Operation in Höhe von 1 % statistisch signifikant.

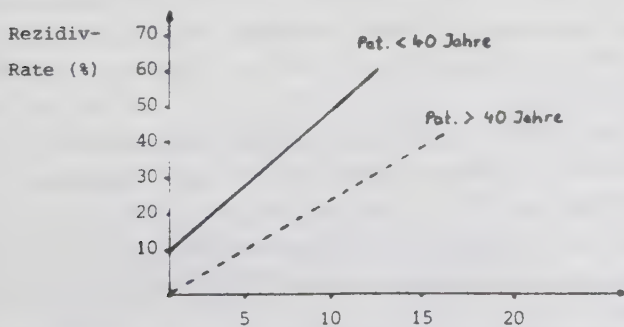
Durch einen Vergleich des Alters mit anderen rezidivbeeinflussenden Faktoren (Lokalisation, Ausdehnung der Erkrankung...) läßt De Dombal (27) in Abb. 2 zwei voneinander getrennte Krankheitsbilder erkennen: Typ A = "Frührezidiv" (biphasisch), Typ B = "Spätrezidiv" (siehe auch Diskussion).

Abb. 2: De Dombal (27): Zahl der postoperativen Rezidivpatienten in verschiedenen Altersgruppen. Typ A = Frührezidiv mit Gipfel im 3. Lebensjahrzehnt; Typ B = Spätrezidiv mit Gipfel im 4. Lebensjahrzehnt.



Auch Greenstein (50) berichtet über sogenannte Frührezidive bei jungen (≤ 25 Jahre zu Symptombeginn) und Spätrezidive bei älteren (> 25 Jahre) Patienten mit primärer Colitis. Steinberg (110) demonstriert in Abb. 3 bei Patienten ≤ 40 Jahre eine initial höhere und eine jeweils jährlich höhere Rezidivrate als bei Patienten > 40 Jahre.

Abb. 3: Vergleich kummulativen Rezidivrisikos (%) bei Patienten ≤ 40 und > 40 Jahre zur Zeit der Ileostomie, Steinberg (110).



Wallensten (120) fand die höhere Rezidivrate im Patientengut von Wenckert (127) bei Patienten < 25 Jahre, wobei junge Frauen gegenüber älteren besonders gefährdet waren, (Tab. 3).

Tab. 3: Wenckert (127) zit. nach Wallensten (120):

Abhängigkeit der postoperativen Rezidivrate vom Alter (< 25 bzw. > 25 Jahre) und vom Geschlecht im Krankengut von Wenckert (127).

Geschlecht	Alter	
	< 25 Jahre	> 25 Jahre
weiblich	35 %	0 %
männlich	35 %	24 %

Krause (67) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, (Tab. 4).

Tab. 4: Abhängigkeit der postoperativen Rezidivrate vom Geschlecht und Alter der Patienten bei Krause (67).

Geschlecht	Alter	
	< 25 Jahre	> 25 Jahre
weiblich	59 %	42 %
männlich	35 %	39 %
Summe	45 %	39 %

Auch Kyle (71) äußert, Frauen unter 30 Jahren ginge es nach der Operation schlechter.

In Wetermans (128) Patientenkollektiv besteht in ähnlicher Weise (Tab. 5) bei sehr geringer Fallzahl folgende Tendenz: Junge Patienten, besonders junge Mädchen, sind am gefährdetsten.

Tab. 5: Weterman (128): Durchschnittliches Alter der Männer und Frauen mit und ohne Rezidiv; Alter zur Zeit der primären oder sekundären Proctocolectomie.

	weiblich	männlich	männlich + weiblich	Zahl der Patienten
kein Rezidiv	27	32	?	9
Rezidiv	18	20	22	

Die Tabelle 6 gibt Mörls (86) Resultate wieder.

Tab. 6: Anzahl der Rezidive (n) und die Rezidivrate (%) bei Patienten unter und über 25 Jahren, Mörl (86).

Alter	< 25 Jahre	> 25 Jahre
Rezidive		
n (%)	22 (45)	13 (35)

Bei Arvanitakis (5) und Mestrovic (80) lagen ebenfalls die Rezidivraten bei jungen Leuten am höchsten.

Korelitz (59) beschreibt ein sehr niedriges Durchschnittsalter bei Krankheitsausbruch von 18 Jahren bei Patienten, die nach Colektomie und Ileostomie ein Rezidiv im terminalen Ileum bekamen. Das Durchschnittsalter der Primärgruppe ist unbekannt.

Relativ hoch (40 %) liegt bei Gump (51) der Rezidivanteil der 17 Patienten mit regionaler Enteritis, die zu Symptombeginn über 50 Jahre alt waren.

3.1.3.1. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor Alter des Patienten

Die Autoren 35 (eigene Studie), 26, 75 und 126 konnten keine erhöhte Rezidivgefährdung bestimmter Altersgruppen erkennen. Hingegen zeigen andere (5, 27, 80, 108, 110) einen annähernd gleichmäßigen Rezidivrisikoabfall mit steigendem Alter, der bei De Dombal et al. (27) nach einem 1. Gipfel in der jungen Altersgruppe ab dem 51. Lebensjahr statistisch signifikant war. Auch bei einer Zweiteilung des Lebensalters bei 25 Jahren (67, 120), 31 Jahren (86) oder 40 Jahren (110) zeigen durchweg alle jüngeren Patienten ein höheres Rezidivrisiko, wobei junge Frauen unter 25 Jahren besonders gefährdet zu sein scheinen, (67, 71, 120, 128). De Dombal (27) und Greenstein (50) beschreiben

sogenannte "Frührezidive" bei jungen und "Spätrezidive" bei älteren Patienten. Rezidivraten von 40 % bei Patienten über 50 Jahre scheinen eine Ausnahme darzustellen (51).

Es gibt keinen Autor, der bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren eine höhere Rezidivrate nachweisen konnte. Trotz der verschiedenen Darstellungsweisen wird deutlich, daß der Rezidivhöhepunkt im frühen Lebensalter liegt und mit steigendem Alter abnimmt, ähnlich der Altersverteilung primär Erkrankter. Ein überwiegend auf Dünn- bzw. Dickdarmlokalisation bezogener Rezidivratenvergleich ergibt keinen Trend eines vom Rezidiv bevorzugten Alters.

3.1.4. GESCHLECHT =====

Crohn berichtete 1958 nach Durchsicht der damaligen Literatur über eine leichte Dominanz männlicher Erkrankter. Wallensten (120, 1971) spricht von einer Zunahme männlicher Patienten. Farmer (38) entdeckte bei Patienten mit Befall des Colon eine signifikante Mehrheit männlicher Patienten, Andere beschreiben eine Zunahme colonkranker älterer Frauen. De Dombal beschreibt bei Frauen sowohl eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität zur Zeit der ersten Attacke und zur Zeit der Rückfälle als auch eine signifikante Progression der Erkrankung in Richtung chronisch komplizierte Verläufe. Über einen etwaigen Einfluß des Geschlechts auf die postoperative Rezidivquote (Tab. 7) ist bisher von keinem Autor zusammenfassend berichtet worden.

Tab. 7: Geschlechtsverteilung der operierten Patienten (n op. Pat.) und der Patienten mit postoperativem Rezidiv (n Rez. Pat.) im Verhältnis zueinander (%). Die letzte Reihe der Tabelle (X) zeigt jeweils das Rezidivrisiko und das Rezidivereignis im Verhältnis von Frauen zu Männern.

Veröffentli- chung	Autor	op. Pat.		Rez. Pat.	
		weiblich	männlich	weiblich n (%)	männlich n (%)
1954	92	148	149	93 (63)	97 (65)
1958	94	60	48	20 (33)	9 (19)
1961	26	61	69	21 (34)	16 (27)
1967	75	29	42	8 (26)	9 (21)
1971	67	65	85	30 (46)	32 (38)
1971	127	26	29	6 (23)	8 (28)
1976	40	84	78	41 (49)	34 (44)
1978	80	33	33	11 (33)	4 (12)
1978	eigene	20	13	3 (15)	3 (23)
		526	536	233 (44)	212 (41)
	X	49,5 %	50,5 %	52,4 %	47,6 %

Bemerkung zur Tabelle:

Lennard-Jones (75) benutzte versicherungsstatistische Methoden ("actuarial"). Die Ergebnisse von Mestrovic (80) sind statistisch signifikant.

Eine eventuelle gefährdetere Stellung junger Frauen wurde bereits im Teil 2.1.3. (Alter) erwähnt. Gemäß Tabelle 7 hatten Frauen eine etwas höhere Rezidivrate (44 %) als Männer (41 %). Das Verhältnis der dem postoperativen Rezidivrisiko ausgesetzten Patienten, 49,5 % (Frauen) zu 50,5 % (Männer), verschob sich beim Rezidivereignis um ca. 3 % "zu Ungunsten" der Frauen, 52,4 % (Frauen) zu 47,6 % (Männer).

Auch unter Eliminierung der Studien von Van Patter (92) und Mestrovic (80), deren Arbeiten hinsichtlich des Alters der Studie und der Rezidivdefinition problematisch sind, ergibt sich keine wesentliche Veränderung im Verhältnis der Geschlechtsverteilung: 37,4 % (Frauen) zu 32,3 % (Männer).

Unter Berücksichtigung der Aussagen der Autoren (79, 108), die keinen geschlechtsbezogenen Rezidivratenunterschied feststellten, vermindert sich jedoch der ohnehin geringe Unterschied (Tab. 7) zwischen den Geschlechtern. Es kann also nicht von einer ausgesprochenen geschlechtsabhängigen postoperativen Rezidivhäufung bei Frauen gesprochen werden. Eine Berücksichtigung der Erkrankungslokalisation ergab keinen Trend. Eine geschlechtliche Rezidiveinteilung in neueren Studien, die sich ausschließlich mit kolektomierten Patienten befassen, wurde nicht vorgenommen (8, 14, 90, 99, 128, 1971-1976).

3.1.5. LOKALISATION DER PRIMÄRERKRANKUNG =====

Der historische Begriff "terminale Ileitis" verdeutlicht heute nur noch die Hauptlokalisation des M. Crohn. Der Erkrankungssitz wird in der Literatur in bis zu 17 verschiedenen Lokalisationsdarstellungen angegeben, teilweise auch in Form von Operationsdefinitionen, z. B. Ileocoekalresektion. Dadurch wird ein Vergleich der entsprechenden Rezidivraten in Abhängigkeit von der Lokalisation fast unmöglich gemacht. Manche Autoren (z. B. Baker) geben gesondert alleinige Anastomosenrezidive an, vielleicht in der Meinung, nur Rezidive an der Resektionsgrenze seien echte Rezidive. Hier stellt sich auch die Frage nach der Radikalität der Resektion, der Lokalisation des Rezidivs und somit überhaupt die Frage nach der Rezidivdefinition, welche von den Autoren sehr unterschiedlich oder gar nicht beantwortet wird. Die primäre Lokalisation verteilt sich entsprechend den Angaben der in dieser Arbeit zitierten Autoren in etwa folgender Reihenfolge und prozentualen Größenordnung:

primäre Lokalisation	Anteil (%) der Patienten der zitierten Autoren
Ileum + Colon	(10 - 85) %
Ileum	(55 - 72) %
Colon + Rectum	(13 - 30) %
Ileum + Jejunum	(3 - 34) %
Jejunum	(5 - 7) %
Duodenum	(1 - 3) %

Das terminale Ileum stellt also mit oder ohne das angrenzende Colon einen Ort größerer Anfälligkeit dar als andere Darmabschnitte, was die Frage aufwirft, ob dies auch für die Rezidivlokalisierung gilt.

3.1.5.1. Vergleich von Dünndarm, Dünndarm + Colon und Colon

Im folgenden Kapitel sollen die postoperativen Rezidivraten entsprechend der primären Lokalisation der Erkrankung dargestellt werden.

Tab. 8: Rezidivraten von 33 resezierten Patienten einer Doppelblind-Studie der Mainzer Universitätsklinik bezogen auf die primäre Lokalisation der Erkrankung (Schubert, 102)

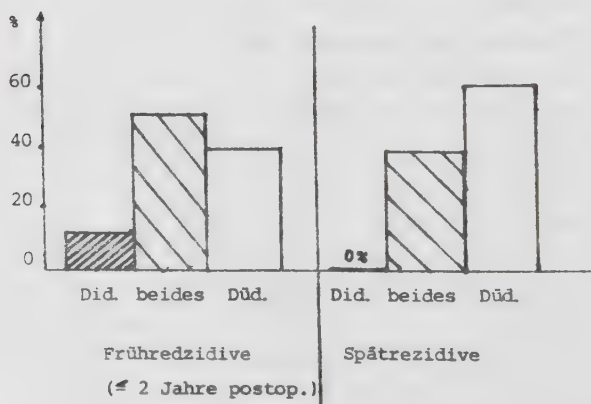
Lokalisation	operierte Patienten n	Rezidive n (%)
Dünndarm	60	0 (0)
Dünndarm + Colon	64	5 (19)
Colon	30	1 (20)
Summe	33	6 (18)

Tab. 9: De Dombal et al. (27): Lokalisationsbezogene Rezidivraten von 154 operierten Patienten.

Lokalisation	operierte Patienten	Rezidive	
	n	n	(%)
Dünndarm	60	23	(38)
Dünndarm + Colon	64	24	(38)
Colon	30	4	(13)
Summe	154	51	(33)

Der Unterschied zwischen Patienten mit alleinigem Colonbefall einerseits und den restlichen zwei Gruppierungen andererseits erreicht in Höhe von 1 % statistische Signifikanz ($p < 0.02$). Über die Hälfte der Rezidive der Dünndarmgruppe traten innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf. Nach Einteilung der Primärlokalisation in Früh- bzw. Spätrezidive ergibt sich folgendes Bild: ($p > 0.1$)

Abb. 4: Vergleich von Gruppen mit frühem und spätem Rezidiveintritt bezogen auf die präoperative Lokalisation der Erkrankung ($p > 0.1$)
 Did = Dickdarm, DÜd. = Dünndarm, beides = Dickdarm + Dünndarm



Alle 4 Rezidive aus der Dickdarmgruppe waren ausschließlich Frührezidive (Abb. 4). Rezidive aus der Dünndarmgruppe waren oft Spätrezidive. Drei Rezidive nach Proctocolektomie traten nach Studienabschluß auf, ihre Eingruppierung ist nicht möglich. Ein Bild kumulativen Rezidivrisikos ("actuariel") von Patienten mit überwiegend Dünndarmbefall und jenen mit überwiegend Colonbefall zeigten ebenfalls häufiger Rezidive bei Dünndarmbefall. Beide Kurven sind zeitlich biphasig. Die Biphasigkeit ist bei der Dünndarmgruppe am deutlichsten (siehe Diskussion).

Tab. 10: Farmer et al. (38): Resektionsrate, Reoperationsrate wegen Rezidivs und Todesrate bei verschiedener Lokalisation der Erkrankung.

Lokalisation	Patienten n	operierte Patienten n (%)	reoperierte Patienten n (%)	Tote n (%)	Haupt- beobach- tungszeit
Dünndarm	176	90 (51)	19 (21)	7 (4)	3,6 Jahre
Ileum + Colon	252	183 (73)	50 (27)	17 (7)	
Colon	166	85 (51)	14 (16)	8 (5)	
Summe	594	358 (60)	83 (23)	32 (5)	

Patienten mit primärer Ileo-Colitis hatten in statistisch signifikanter Weise die komplizierteren Verläufe (Tab. 10), außerdem die höchste Resektionsrate, die höchste Reoperationsrate wegen Rezidivs und die höchste Gesamttodesrate.

Tab. 11: Krause et al. (67): Beziehung der postoperativen Rezidivrate zur Lokalisation der Erkrankung.

Lokalisation	operierte Patienten n	Rezidive n (%)	Beobachtungs- zeit
Dünndarm	52	7 (14)	2,4-14 Jahre
Dünndarm + Colon	22	8 (36)	5,5 J. Durchschnitt
Colon	10	1 (10)	
Summe	84	16 (19)	

Die Dünndarmgruppe in Tab. 11 enthält 10 Patienten ohne Befall des terminalen Ileums. Von diesen Patienten bekam keiner ein Rezidiv. Krause führt die hohe Rezidivrate bei primärem Dünndarm + Colon-Befall auf die größere Krankheitsausdehnung beim Befall beider Darmanteile zurück.

Tab. 12: Wallensten (120): Beziehung der postoperativen Rezidivrate zur Lokalisation der Erkrankung.

Lokalisation	operierte Patienten n	Rezidive n (%)	Beobachtungs- zeit
Ileum	25	7 (28)	1/2 - 12 Jahre
Ileum + Colon	22	6 (27)	
Colon	8	1 (13)	
Summe	55	14 (25)	

Tab. 13: Shalev (104): Beziehung der postoperativen Rezidivrate zur Lokalisation der Erkrankung.

Lokalisation	operierte Patienten n	Rezidive n (%)	Beobachtungs- zeit
terminales Ileum	25	15 (60)	> 3 Jahre
Ileum + Colon	32	20 (62)	
Colon	10	6 (60)	
atypische Lokalisation	3	1 (33)	
Summe	70	42 (60)	

Bei Mestrovic (80) war die kumulative Rezidivrate bei Dünndarmbefall doppelt so hoch wie bei Überwiegendem oder alleinigem Dickdarmbefall.

3.1.5.2. Vergleich von primärer Colitis und Ileo-Colitis

Greenstein et al. (50): Die Rezidive in Tab. 14 = Reoperationsraren wegen Rezidivs. Diese Darstellungsform ändere nichts an den Ergebnissen, nach Aussagen des Autors. Der Rezidivratenunterschied in Tab. 14, besonders nach Resektion, liegt an der Grenze statistischer Signifikanz. Das Durchschnittsalter aller Ileocolitispatienten z. Zt. des Krankheitsausbruchs lag bei 23 Jahren, das der Colitispatienten bei 26 Jahren. Die kumulative Rezidivatenkurve nach Resektion zeigt zeitlich biphasischen Verlauf.

Tab. 14: Greenstein et al. (50): Operationsrate und postoperative Rezidivrate nach Bypass oder Resektion in Beziehung zur primären Lokalisation der Erkrankung. Das Rezidiv ist definiert als Reoperation wegen Rezidivs. Nach Angabe des Autors änderte diese Darstellungsform nichts an den Ergebnissen.

Lokalisation	Patienten	operierte Patienten	Bypass	Rezidive	Resektionen	Rezidive
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ileum + Colon	130	85 (65)	36 (28)	28 (78)	49 (38)	26 (53)
Colon	30	15 (50)	6 (20)	3 (50)	9 (30)	1 (11)
Summe	160	100	42	31 (74)	58	27 (47)

Tab. 15: Novak (90): Einfluß zusätzlichen Ileumbefalls bei primärer Colitis auf die Rezidivrate.

Lokalisation	operierte Patienten	Rezidive	Beobachtungszeit
	n	n (%)	
Ileum + Colon	22	4 (18)	8,7 Jahre Durchschnitt
Colon	15	2 (13)	

3.1.5.2.1. Primäre Colitis und Ileo-Colitis im Vergleich nach Ileostomie

Tab. 16: Steinberg (110): Rezidivrate bei Patienten mit Ileostomie nach verschiedenen primären Lokalisationen der Erkrankungen.

Lokalisation	Colektomie + Ileostomie n	Rezidive n (%)	Beobachtungszeit
totales Colon + Ileum	37	13 (35)	8,7 Jahre
meist totales Colon	33	10 (30)	
Summe	70	23 (33)	

Fawaz (40) berichtet über Ileostomierevisionsraten nach Resektion wegen Rezidivverdachts. Zusätzlicher primärer Ileumbefall erhöhte nach Colektomie und Ileostomie die Stomarevisionsrate signifikant ($p < 0.001$).

3.1.5.2.2. Vergleich von primärer Colitis und Ileo-Colitis nach ileo-rectaler Anastomose

Bei Weterman (128), Tab. 17, erhöhte zusätzlicher Ileumbefall die Gesamtrezidivrate kaum. Autor: " wie bei Baker (8) war das Rectum normal oder fast normal." Das Rezidiv wird definiert als: 1. Exacerbation an alter Stelle, 2. Erkrankung an vorher gesunder Stelle. Aus der Studie geht hervor, daß 9 Patienten (43 %) primäre milde Proctitis (M. Crohn?) z. Zt. der Operation hatten.

Tab. 17: Weterman (128): Einfluß zusätzlichen Ileumbefalls bei Colitis auf die Gesamtrezidivrate und die Rezidivlokalisierung nach ileo-rectaler Anastomose.

			Lokalisation der Rezidive					
Loka- lisation	operierte Patienten	Rezidive gesamt	Ileum	Ileum + Rektum	Rektum	Anasto- mose	nur proxi- males Ileum	
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n	(%)
Ileum + Colon	10	8 (100) (80)	2 (25)	5 (62)	1 (13)	8 (100)	0	(14)
Colon	10	7 (100) (70)	1 (14)	5 (71)	1 (14)	6 (86)	1	(14)
Summe	20	15 (75) (100)	3 (15) (20)	10 (50) (67)	2 (10) (13)	14 (70) (93)	1	(5) (7)

Tab. 18: Burmann (14): Einfluß zusätzlichen Dünndarmbefalls bei primärer Colitis auf die Rezidivrate und die Lokalisation der Rezidive nach ileo-rectaler Anastomose.

Lokalisation	operierte Patienten	Rezidive	Lokalisation der Rezidive		
			Ileum	Ileum + Rektum	Rektum
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dünndarm + Colon	14	10 (71) (100)	4 (29) (40)	3 (21) (30)	3 (21) (30)
Colon	11	5 (45) (100)	1 (9) (20)	2 (18) (40)	2 (18) (40)
Summe	25	15 (60) (100)	5 (20) (33)	5 (20) (33)	5 (20) (33)

Die meisten Rezidive traten bei primärer Ileocolitis auf. 9 der 25 Patienten hatten zur Zeit der Anastomose "sehr mild erkranktes Rectum, das unvermeidlich zurückgelassen wurde." Von den 16 Patienten, deren Anastomose im Gesunden lag, bekamen 9 Patienten (56 %) ein Rezidiv.

Im Krankengut von Baker (8) hatte zusätzlicher primärer Ileumbefall keinen Einfluß auf die Rezidivrate nach ileo-rectaler Anastomose. Die Indikation für diese Operation war ein "normales oder fast normales Rectum."

3.1.5.3. Vergleich von mehr proximaler mit mehr distaler Resektion

Tab. 19: De Dombal (27): Einfluß der Resektion in einem mehr proximalen oder mehr distalen Darmabschnitt auf die Rezidivrate.

Operation	operierte Patienten	Rezidive
	n	n (%)
Dünndarmresektion	17	9 (53)
Dünndarmresektion + rechte Hemicolektomie	62	22 (36)
rechte Hemicolektomie	32	11 (34)
linke Hemicolektomie	7	2 (29)
totale Colektomie + ileo-rectale Anastomose	11	5 (46)
Proctocolektomie	37	4 (11) + 3 = 7 (19)
totale Colektomie + ?	2	0 (0)
Summe	168	53 (32)

Die Tab. 19 zeigt, daß bei mehr proximaler Resektion mehr Rezidive als nach mehr distaler zu erwarten sind. Aus dem Rahmen fällt dabei die ileo-rectale Anastomose. Auch Abb. 6 (Diskussion Seite 98) zeigt dies deutlich.

Tab. 20: Greenstein (50): Einfluß der Resektion in einem mehr proximal oder mehr distal gelegenen Darmabschnitt auf die Rezidivrate.

Lokalisation	operierte Patienten	Rezidive
	n	n (%)
Dünndarm segmental	12	7 (58)
rechte Ileocolektomie	12	7 (42)
subtotale Colectomie	19	6 (32)
Dickdarm segmental	4	1 (25)
Proctocolectomie	1	0 (0)

Tab. 21: Lockhart - Mumery (79): Übersicht (ähnlich Tab. 24)
 Baker et al. (8): Gruppe 1 (St. Marks Hospital,
 Ritchie, Lockhart-Mumery (99, 79): Gruppe 3 und 4 London)

Einfluß der Krankheitslokalisierung (proximal bis distal) bei Befall des Colon auf die Rezidivrate an 115 Patienten.

Gr.	Lokalisation	Op.	operierte Patienten n	Rezidive n (%)	Beobachtungs- zeit
1	Colon + terminales Ileum ohne Rectum- und Sigmoidbefall	ileo-rectale Anastomose	25	21 (84)	5 Jahre
2	Colonsegment	Segmentresektion	10	3 (30)	
3	Colon, Rectum, terminales Ileum	totale Proctocolectomie mit Ileostomie	56	4 (7)	8 Jahre
4	Sigmoid, Rectum	Rectumamputation mit Colostomie	24	1 (4)	7 Jahre

Nicht so deutlich wie bei De Dombal (27) scheint ein distaler primärer Krankheitssitz (besonders im Sigmoid oder Rectum) bessere Rezidivprognosen zu haben. Wie bei De Dombal bildet auch hier (Tab. 21) eine hohe Rezidivrate nach ileo-rectaler Anastomose die Ausnahme. Bemerkenswert ist der Altersunterschied aller primär erkrankten Patienten (Lockart - Mumery (79)) im Hinblick auf die Krankheitslokalisation (Tab. 22), siehe auch Diskussion Seite 94.

Tab. 22: Lockhart - Mumery (79): Altersverteilung (> bzw. < 45 Jahre) bei 350 Fällen primär erkrankter Patienten.

Lokalisation	Anteil (%) aller 350 Patienten	Alter
Dünndarm + Colon	85	< 45 Jahre
Rectum + Sigmoid und Colon lokalisiert	> 70	> 45 Jahre

Einige Autoren schenken dem primären Rectumbefall bei Colitis besondere Aufmerksamkeit und vergleichen die (totale) Proctocolektomie mit der ileo-rectalen Anastomose (14, 27, 79, 128) oder der Colonsegmentresektion (91).

Hier eine Übersicht in Tab. 23.

Tab. 23: Einfluß des Rectumbefalls bei Colitis auf die postoperative Rezidivrate nach anastomosierenden (A) und nach Stoma (St)-Verfahren. Die Verbindungslinien zwischen den Autoren 14, 53, 110 und 118 bedeuten, daß die beiden Studien vergleichbar sind.

Abkürzungen:

Colonsegmentre-	
sektion	= Col. seg. Res.
ileorectale Anastomose	= il. rec. A.
Proctocolektomie	= Proctocol.
Rectumamputation	= Rect. amp.

		Rezidive, n (%), der Autoren								
		91	27	79	128	67	14	110	118	53
Col. seg. Res.	A	12 (67)		3 (30)	1.+2. Op					
i. rec. A.			5 (46)	21 (84)	15 (75)	4 (27)	15 (60)		22 (32)	
Proctocol.	St	0 (0)	4 (19)	4 (7)	4 (31)	1 (9)		21 (34)		17 (20)
Rect. amp.		(von 26 Pat.)		1 (4)				(1.+2. Op)		

ad 79: Die Proctocolektomien waren größtenteils Sekundäroperationen nach vorangegangener ileo-rectaler Anastomose.

ad 67: Die ileo-rectalen Anastomosen waren primäre und sekundäre Operationen. Mit Proctocolektomien war man besonders bei jungen Patienten zurückhaltend.

Da die "Operationsmethode" von der Lokalisation der Krankheit bestimmt wird, scheint entsprechend der Tab. 23 dem Erkrankungs-sitz im Rectum oder zumindest dessen Entfernung besondere Bedeutung zuzukommen, weil nach Rectumresektion mit oder ohne Colektomie die deutlich besseren Ergebnisse erzielt wurden. Da allerdings nach Anastomosen auch Rezidive distal derselben auftreten, was nach Rectumamputation nicht möglich ist, vergleichen Lockhart - Mumery und Morson (79) nur die Rezidive im Ileum miteinander, Tab. 24.

Tab. 24: Lockhart - Mumery und Morson (79): Alleinige postoperative Ileum-rezidive nach primärer Colitis.

Operation	Patienten n	alle Rezidive n (%)	Rezidive im Ileum n (%)	Differenz
Ileo-rectale Anastomose	25	21 (84)	12 (48)	36 %
Proctocolek- tomie	56		4 (8)	

Die Rezidivrate sank nach Anastomose um ein Drittel, dennoch ist der Unterschied deutlich, (Tab. 24).

Unter Verwendung alleiniger präanastomosaler Ileumrezidive (Tab. 25) nach ileo-rectaler Anastomose reduzieren sich die Rezidivraten der Autoren 128, 14 und 79 aus Tab. 23 wie folgt, Tab. 25:

Tab. 25: Reduktion der Gesamtrezidivrate nach ileo-rectaler Anastomose auf alleinige präanastomosale Rezidive, d. h. Rezidive nur im Ileum bei drei Autoren.

Autor	Rezidive gesamt n (%)	Rezidivlokalisation	
		Ileum + Rectum n (%)	Ileum n (%)
128	15 (75)	13 (65)	3 (15)
14	15 (60)	10 (40)	5 (20)
79	21 (84)	12 (48)	1 (4)

Die Erwähnung alleiniger Ileumrezidive ist von Bedeutung, wenn man einkalkuliert, daß Rezidive im Ileum + Rectum erst sekundär durch die Rezidivausbreitung vom Rectum her entstanden sind. Überträgt man die obige Tab. 25 in Tab. 23, zeigt sich, daß der Rezidivratenunterschied zwischen Proctocolektomie und ileo-rectaler Anastomose oder auch anderen anastomosierenden Verfahren immer geringer wird und sogar gleich ist, wenn nur prästomale mit präanastomosalen Rezidiven verglichen werden, siehe auch Teil 3.1.5.4..

3.1.5.4. Beziehung zwischen Primär- und Rezidivlokalisation

Um Rezidivraten nach verschiedenen Operationen miteinander vergleichen zu können, ist es angebracht, dabei die Rezidivlokalisation zu berücksichtigen. Beispielsweise läge es nahe zu glauben, daß nach ileo-rectaler Anastomose die Rezidivrate deshalb höher sein könnte als nach totaler Proctocolektomie, weil bei der ersten Operation das Rezidiv einmal vor-, einmal hinter der Anastomose entstehen kann, während das bei letzterer nur prästomal möglich ist. Dies könnte den Chirurgen dazu veranlassen, aus rezidivprophylaktischen Gründen (wegen der niedrigeren Rezidivrate) die Proctocolektomie der ileo-rectalen Anastomose vorzuziehen - nach dem Motto: Wo postoperativ kein Darm mehr ist, kann auch kein Rezidiv entstehen. Andererseits könnte man einwenden, nur das Rezidiv als solches sei von realer Bedeutung, ganz gleich wo dieses auftritt.

Farmer (38) beschreibt die Postcoletomie-Ileitis im neuen terminalen Ileum vor der Anastomose oder dem Stoma: Danach fand sich bei knapp der Hälfte der Rezidivpatienten das Rezidiv im Ileum. Die Chance einer Postcoletomie-Ileitis war für alle Patienten (mit und ohne primärer Ileitis) etwa gleich groß (im Schnitt 12 %, Tab. 26). Trat jedoch erst einmal das Rezidiv auf, so bestand das terminale Ileitis-Rezidiv zu 93 % (13 Patienten) bei Patienten mit primärer alleiniger Colitis und zu 36 % (18 Patienten) bei Patienten mit Ileocolitis. Zusätzlicher Ileumbefall bei primärer Colitis erhöhte also nicht die Gefahr des Ileumrezidivs nach Coletomie.

Tab. 26: Einfluß zusätzlichen Ileumbefalls bei primärer Colitis auf die Wahrscheinlichkeit einer Postcoletomie-Ileitis (Farmer, 38).

Tab. 26: s.o.

Lokalisation	operierte Patienten n	Rezidive n (%)	post-colektomie-Ileitis n (%)
Ileum + Colon	183	50 (27) (100)	18 (10) (36)
Colon	85	14 (16) (100)	13 (15) (93)
Summe	268	64 (24) (100)	31 (12) (48)

3.1.5.4.1. Rezidivlokalisierung nach Anastomose

Lennhard-Jones (75) fand nach Ileum-Colon-Anastomosen 89 % und nach Ileum-Ileum-Anastomosen 92 % der Rezidive (11 von 12 Patienten) proximal der Anastomose, also im Ileum.

Auch Colcock (19) bestätigt ohne Zahlenangaben, das Rezidiv sei nach rechter Ileocolektomie immer proximal der Anastomose im neuen terminalen Ileum aufgetreten; mit einer Ausnahme nach ileotransverser End-zu-Seit-Anastomose mit proximalem Blindsackrezidiv.

Novak (90) fand nach Anastomosen wegen Ileocolitis oder Colitis die Rezidive meist an der Anastomose, besonders im Ileum.

Nugent (91) erwähnt nach Colon-Colon-Anastomose 12 Rezidive, von denen 7 (58 %) im Rectum und 4 (33 %) im Colon auftraten.

De Dombal (27) gibt in Tab. 28 die Rezidivlokalisationen nach allen anastomosierenden Verfahren bei 53 Patienten an. Die Zahlen in Tab. 27 entsprechen nicht der Anzahl der Patienten.

Tab. 27: Verteilung der Rezidive auf die verschiedenen Darmabschnitte
(De Dombal, 27).

Lokalisation des Rezidivs	Anzahl der Rezidive	
	n	(%)
Jujunum	2	(3)
Ileum	44	(62)
rechtes Colon	8	(11)
linkes Colon	9	(13)
Rectum	8	(11)
Summe	71	(100)

Tab. 28: De Dombal (27): Rezidivlokalisierung bei 49 Patienten nach allen
anastomosierenden Operationen.

Summe n (%)	Rezidive in Bezug zur Anastomose (Zahl der Patienten, n (%))		
	proximal	proximal + distal	distal
49 (100)	30 (61)	12 (25)	7 (14)

Aus beiden Tabellen, 27 und 28 ist ersichtlich, daß das Ileum deutlich am häufigsten Sitz des Rezidivs ist und dieses gewöhnlich proximal einer Anastomose zu finden ist. Diese Situation wurde in nahezu 2/3 aller Fälle angetroffen.

Baker (8), Burman (14) und Weterman (128) beschreiben in etwa vergleichbare Rezidivlokalisationsraten nach ileo-rectaler Anastomose (Tab. 29).

Goligher (48) äußert sich dazu ohne Zahlenangabe, siehe Tab. 29.

Entsprechend der Übersichtstabelle 29 bekamen 75 % der 51 Patienten mit Rezidiv nach ileo-rectaler Anastomose das Rezidiv im

Anastosenbereich, und dann meist beiderseits (Ileum + Rectum) der Anastomose, was Goligher (48) bestätigt. Rezidive direkt vor oder hinter der Anastomose hielten sich die Waage. Die Ileumseite der Anastomose war also nicht eine Prädilektionsstelle für das Rezidiv, wie das bei Anastomosen anderer Lokalisation von anderen Autoren (27, 75, 90, Tab. 27 u. 28 u. S. 37) beschrieben wird. Ob reine Rectumrezidive häufiger (nur bei Baker, 8) als alleinige Ileumrezidive auftreten, bleibt zu diskutieren.

Tab. 29: Rezidivlokalisation in Bezug zur ileo-rectalen Anastomose nach primärer Colitis anhand 70 Patienten verschiedener Autoren (8, 14, 48, 128).

Il. = Ileum, Rect. = Rectum, Anast. = Anastomose, Pat. = Zahl der operierten Patienten, Rez. = Patienten mit postoperativem Rezidiv, prox. = proximal.

Autor	Rezidivlokalisation nach ileo-rectaler Anastomose								
	Pat. n	Rez. n (%)	Il. n (%)	Il.+Rect. n (%)	Rect. n (%)	Il.+Rect. n (%)	Rect.+Il. n (%)	an der Anast. n (%)	prox. Il. n (%)
128	20	15 (75) (100)	3 (15) (20)	10 (50) (67)	2 (10) (13)	13 (65) (87)	12 (60) (86)	14 (70) (93)	1 (5) (7)
14	25	15 (60) (100)	5 (20) (33)	5 (20) (33)	5 (20) (33)	10 (40) (67)	10 (40) (67)		
8	25	21 (84) (100)	1 (4) (5)	11 (44) (52)	9 (36) (43)	12 (48) (57)	20 (80) (95)	13 (52) (62)	1 (4) (5)
48	"... befand sich das Rezidiv gewöhnlich direkt über der Anastomose oder im Rectum."								
Σ	70	51 (73) (100)	9 (13) (18)	26 (37) (51)	16 (23) (31)	35 (50) (69)	42 (60) (82)	27 (60) (75)	2 (4) (6)

ad Baker (8): Bei allen 13 Anastomosenrezidiven war die rectale Seite der Anastomose mitbefallen, bei 11 der 13 die Ileumseite. Auffällig sind dabei 9 Rectumrezidive von denen 7 keine Verbindung zur Anastomose hatten (siehe dazu Kritik in Teil 4.3., S. 92).

3.1.5.4.2. Darstellung prästomaler Rezidive

Tab. 30: Prästomale Rezidive nach verschiedenen Stomaverfahren aus den Studien von Korelitz (59), Steinberg (110) und Ritchie (99).

Autor	Operation(im Sinn der Lo- kalisation)	Patienten	Rezidive	Prästomale Rezidive
		n	n (%)	n (%)
59	Colektomie + Ileostomie	76	31 (46) (100)	31 (46) (100)
110	Colektomie + Ileostomie (89 % Procto- colectomien)	60	21 (34)	20 (0) von (0) 29 Rez.
99	Proctocolec- tomie + Ileostomie	56	4 (7) (100)	4 (7) (100)
	Rectumampu- tation	24	1 (4) (100)	1 (4) (100)

ad Korelitz (59): Die Rezidive zeigten oft schweren klinischen Verlauf.

ad Steinberg (110): Während 21 Patienten ein Rezidiv bekamen, waren 20 von 29 Rezidiven prästomale Rezidive. Letztere Zahlen beziehen sich nicht auf die Anzahl der Patienten mit Rezidiv sondern auf die Anzahl der Rezidive. Die Zahl der Patienten mit prästomalem Rezidiv war aus der Literatur nicht zu entnehmen. Die restlichen 9 Rezidive traten als diffuse Ileitis (5 x), Jujunitis (3 x) oder Gastritis (1 x) auf.

ad Ritchie (99): Alle 4 Rezidive traten 10 - 17 Jahre postoperativ auf.

Trotz der Verschiedenheiten in den Darstellungsformen der Autoren (siehe vorangegangener Teil 3.1.5.1. - 3.1.5.4.) wird im folgenden Abschnitt versucht, durch eine Aufteilung in die 3 Hauptlokalisationsgruppen in der Übersichtstabelle 31 eine Sichtung der Einzeldarstellungen durchzuführen.

3.1.5.5. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor Lokalisation der Erkrankung

Entsprechend Σ_1 in Tab. 31 bekamen Patienten mit primärer Dünndarm- und Colonerkrankung am häufigsten (37 %), jene mit alleiniger Dünndarmerkrankung (meist Ileitis) weniger (28 %) und solche mit alleiniger primärer Colitis am seltensten (18,2 %) ein erstes Rezidiv. Auch bei der Primärerkrankung ist die Erkrankungsbereitschaft in gleicher Weise auf die einzelnen Darmabschnitte verteilt. $\Sigma_2 + \Sigma_3$ berücksichtigen zusätzlichen Ileumbefall bei der Colitis einschließlich der entsprechenden primären Lokalisation von Σ_1 . Auch hier wird die hohe Rezidivrate bei Befall beider Darmabschnitte (50,3 %) gegenüber der nach primärem alleinigen Colonbefall (38,7 %) deutlich, was durch die Autoren (40, 86, und 131), welche keine Zahlenangaben machen, bestätigt wird. Eine Studie aus der Stockholmer Gegend (54) beschreibt ebenfalls die wenigsten Rezidive nach primärer alleiniger Colitis. Die unterschiedliche Rezidivrate nach Colitis und Ileocolitis ist bei den einzelnen Autoren deutlich erkennbar, wenn auch mit graduellen Unterschieden.

Nach Greenstein (50, Tab. 20), Lockhart - Mumery (79, Tab. 21) und besonders De Dombal (27, Tab. 19) scheint eine mehr proximale Resektion gegenüber einer mehr distalen oder gar der Proctocolektomie eine höhere Rezidivrate nach sich zu ziehen. Überhaupt zeigen Proctektomien mit oder ohne Colektomie bessere Resultate (27, 79, 91 und 127, Tab. 23) als Resektionen anderer Lokalisation besonders gegenüber den ileo-rectalen Anastomosen, die außer bei Krause (27 %) alle eine Rezidivrate von über 60 % zur Folge hatten, (8, 14 und 128, Tab. 23). Hier war das Rezidiv proximal und distal der Anastomose, entweder gleich häufig (14, 128) oder besonders häufig im Rectum lokalisiert (8, 48); während sich das Rezidiv bei mehr proximal gelegenen Anastomosen meistens im proximalen (meist Ileum) Anastomosenbereich zu finden war (19, 27, 75, 80 und 90).

Auffällig sind Besonderheiten wie: Ein besonders hohes postoperatives Rezidivrisiko im Ileum nach primär alleiniger Colitis bei Farmer (38, Tab. 26), das späte (10 - 17 Jahre postoperativ) Auftreten aller 4 Rezidive nach Proctocolektomie bei Ritchie (99, Tab. 30) und 7 solitäre von insgesamt 9 Rectumrezidiven ohne Verbindung zur ileo-rectalen Anastomose und das hohe Alter (27, Tab. 22) der Patienten mit Rectum- oder Sigmoidbefall.

Tab. 31: Übersichtstabelle

Einfluß der drei Hauptlokalisationsgruppen der Primärerkrankung auf die postoperative Rezidivrate.

Zeichenerklärung:

- op. Rez. = Der Autor gibt nur Rezidive an, die operiert wurden (Reoperationsraten)
- Proct. col. = Proctocolektomie
- il. rect. A. = ileo-rectale Anastomose. Der Autor gibt Rezidivraten nach dieser Operation an
- Beobg. Ø = durchschnittliche Beobachtungszeit in Jahren

- Σ = Summe der Horizontalen
- Σ_1 = Summe der Vertikalen
- Σ_2 = Summe der vertikalen Rezidive der Lokalisationsgruppen Dünndarm + Colon und Colon. Diese sind in Verbindung mit Σ auf 100 % gebracht. Dadurch möglich Addition ($\Sigma_2 + \Sigma_3$) zu den Rezidiven der Autoren mit Rezidivangaben über Patienten mit primärer Colitis und Ileo-Colitis (Σ_3).

Primärlokalisation:			Dünndarm		Dünndarm + Colon		Colon		Σ
Bemerkung	Autor	Beobg.	Fälle	Rezidive n (%)	Fälle	Rezidive n (%)	Fälle	Rezidive n (%)	
	eigene	> 2	1	0 (0)	27	5 (19)	5	1 (20)	6 (18)
op. Rez.	27	0,7-8/ø 3,6	60	23 (38)	64	24 (38)	30	4 (13)	51 (33)
	38	2,4-14/ø 5,5	90	19 (21)	138	50 (27)	85	14 (16)	83 (27)
	67	0,5-12	52	7 (14)	22	8 (36)	10	1 (10)	16 (19)
	120	3	25	7 (28)	22	6 (27)	8	1 (13)	14 (25)
	104	10 ("actuarial")	25	15 (60)	32	20 (62)	10	6 (60)	41 (61)
	86	1-34 / ø 7,9					hier die wenigsten Rezidive		
	131		253	71 (28,0) (33,3)	305	113 (37,0) (53,6)	148	27 (18,2) (12,8)	211 (29,9) (100,0)
	Σ_1				305	113 (37,0) (80,7)	148	27 (18,2) (19,3)	140 (30,9) (100,0)
	Σ_2								
op. Rez.	50	ø 8,5 / 5,4	49	26 (53)	26 (53)	9	1 (11)	27 (47)	
IL.-Rekt.A.	90	3-19 / ø 8,3	22	4 (18)	4 (18)	5	2 (13)	6 (16)	
IL.-Rekt.A.	128		10	8 (80)	8 (80)	10	7 (70)	15 (75)	
IL.-Rekt.A.	14		14	10 (71)	10 (71)	11	5 (45)	15 (60)	
IL.-Rekt.A.	8		10	10 (100)	10 (100)	15	11 (73)	21 (84)	
Ileostomie (89%Proct.col.)	110	ø 8,7	37	13 (35)	13 (35)	33	10 (30)	23 (33)	
	40				signifikant (p< 0.001) erhöhte Ileostomarevisions- rate bei IL.+Col.				
	Σ_3		142	71 (50,3) (66,4)	93	36 (38,7) (33,6)	107 (45,5) (100,0)		
	$\Sigma_2 + \Sigma_3$		447	184 (41,2) (74,5)	241	63 (26,1) (25,5)	247 (36,5) (100,0)		

signifikant ($p < 0.001$) erhöhte
Ileostomarevisions-
rate bei IL.+Col.

3.1.6. AUSDEHNUNG DER ERKRANKUNG
=====

In der eigenen Studie (Mainz) standen keine Längenangaben über die Krankheitsausdehnung zur Verfügung. Geht man von der Resektatlänge aus, (Sicherheitsabstand unterschiedlich) zeigt sich, daß bei Patienten mit postoperativem Rezidiv bei der primären Operation mehr Darm reseziert wurde als bei Patienten ohne Rezidiv (Tab. 32).

Tab. 32: Durchschnittliche Resektatlänge pro Patient der eigenen Mainzer Studie (6 Patienten mit Rezidiv, 27 Patienten ohne Rezidiv).

Resektat	Resektatlänge der Patienten	
	mit Rezidiv	ohne Rezidiv
Ileum	24 cm	53 cm
Colon	82 cm	27 cm
Rectum	5 cm	2 cm
Summe	111 cm	86 cm

Davis (26) beschreibt anhand von 74 Fällen, daß das Rezidivrisiko der Krankheitsausdehnung proportional sei (Tab. 33).

Tab. 33: Durchschnittliche Erkrankungsausdehnung pro Patient bei Davis (26) anhand 74 Fällen.

Durchschnittliche Krankheitsausdehnung pro Patient	
mit Rezidiv	ohne Rezidiv
48 cm	28 cm

Stone (111) gibt durchschnittliche Resektatlängen pro Patient an. Die Patienten hatten primär alleinige Dünndarmerkrankungen. Die "unterträglichen" Fälle zeigten eine durchschnittlich größere Krankheitsausdehnung und die meisten operationsbedürftigen Rezidive (Tab. 34).

Tab. 34: Stone (111): Einfluß der Dringlichkeit der Operation auf die Resektatlänge und die Rezidivrate anhand 74 Patienten.

Operations- Indikation	Patienten		Resektatlänge	operierte Rezidive	
	n	(%)		n	(%)
Perforation	2	(3)	40 cm	2	(100)
Fisteln	22	(30)	51 cm	12	(55)
Obstruktion	26	(35)	54 cm	13	(50)
Abzess	8	(11)	64 cm	5	(63)
"Unerträglichkeit"	16	(21)	71 cm	11	(69)
Summe	74	(100)	Ø 58 cm	43	(58)

Von den Autoren, deren Ausführungen nur bedingt verwertet werden können, läßt sich folgendes hinzufügen:

Van Patter (92), 1954, gibt genaue Messungen an, seine Fälle beinhalten aber wahrscheinlich auch Bypass-Rezidive. Bei großer Ausdehnung, besonders über 50 cm, stieg die Rezidivrate auf 76 %, über 80 cm sogar auf 93 % an. Alle anderen Autoren geben keine verwendbaren Zahlen an, die vergleichbar wären. Sie äußern sich jedoch übereinstimmend dahingehend, daß eine große Krankheitsausdehnung entweder eine schlechte Prognose oder eine höhere Rezidivrate zur Folge haben. Beispielsweise berichtet Schofield (101) von einer hohen Rezidivrate bei der diffusen Form des M. Crohn. Stahlgreen (108) vergleicht "Skip lesions" mit der limitierten Form. Auch brachte er Größe, Zahl und Verteilung der mesenterialen Lymphknoten ins Verhältnis mit der Rezidivrate und beobachtete bei

Patienten mit ausgedehntem Lymphknotenbefall mehr Rezidive. Auch hier scheinen Bypass-Rezidive inbegriffen zu sein.

Krause (67) bezieht die höhere Rezidivrate nach Ileocolitis auf die größere Ausdehnung beim Befall beider Darmabschnitte.

Cook (29) stellte eine höhere Rezidivrate bei Patienten mit präoperativer Steatorrhoe fest, welche ein Zeichen für eine ausgedehnte intestinale Veränderung sei. Andere Autoren äußern nur die Meinung, daß eine große Krankheitsausdehnung eine hohe Rezidivrate nach sich ziehe. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß kein Autor in irgendeiner Form von einer umgekehrten Tendenz spricht.

3.1.7. DAUER DER ERKRANKUNG VOR DER OPERATION (VORGESCHICHTE) =====

Der M. Crohn kann jahrelang in unterschiedlichen Aktivitätsgraden vorhanden sein und letztlich durch Komplikationen eine Operation erforderlich machen. Andererseits tritt er mitunter in einer primär aktiven Form auf, die schon nach Wochen, durch aggressive entzündliche Darmveränderungen bedingt, eine Operation erfordern. Es ist daher fraglich, ob das Rezidivrisiko von der Vorgeschichte beeinflusst wird.

Da die Länge der Vorgeschichte nicht für alle eigenen Fälle (Mainz) eruiert werden konnte, war eine Häufung der Rezidive bei Fällen mit kurzer oder langer Vorgeschichte nicht feststellbar.

Auch Lockhart - Mummery et al. (79) fanden keinen Einfluß der Vorgeschichte auf die Rezidivrate.

3.1.7.1. Mehr Rezidive nach kurzer Vorgeschichte

Tab. 35: Mörl (86): Abhängigkeit der Rezidivrate (insgesamt 28 Rezidive) von der Dauer der Vorgeschichte und deren Differenz.

Vorgeschichte	Rezidive (%) ("actuarial")
< 2 Jahre	(48)
	20 (Differenz 13 %)
> 2 Jahre	(35)

Tab. 36: Burman (14): Rezidivraten nach ileo-rectalen Anastomosen (insgesamt 15 Rezidive) in Abhängigkeit von der Dauer der Vorgeschichte.

Tab. 36:

Vorgeschichte	Rezidive (%)
< 4 Jahre	(67)
> 4 Jahre	(56)

15 ————— (Differenz 11 %)

Steinberg (110) berichtet über das Intervall zwischen Symptombeginn und Operation in Form totaler Colektomie und Ileostomie:

Tab. 37: Abhängigkeit der Rezidivrate von verschiedener Dauer der Vorgeschichte, Steinberg (110).

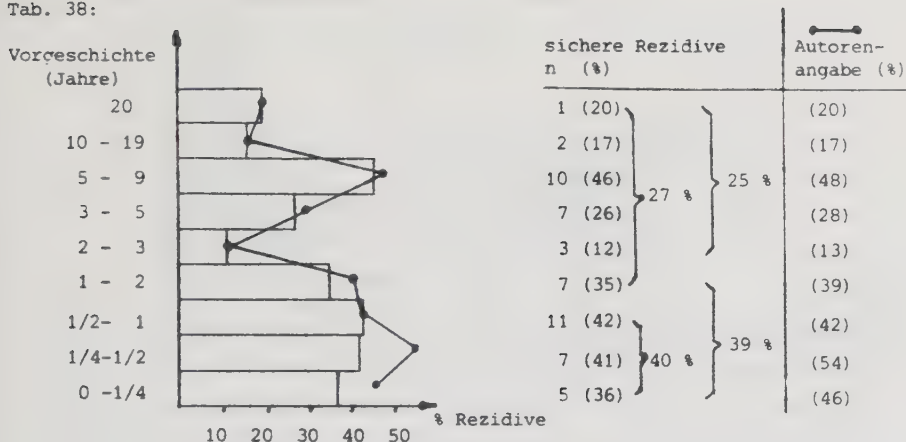
Vorgeschichte	Patienten n	Rezidive	
		n (%)	n (%)
1 Jahr	3	3 (100)	
1 - 5 Jahre	17	7 (41)	11 (55)
5 - 10 Jahre	14	4 (29)	
> 10 Jahre	9	2 (22)	6 (26)

(Differenz 29 %)

Der folgende Abschnitt stellt Besonderheiten in den Darstellungen von De Dombal (27) dar.

Tab. 38: De Dombal (27): Rezidivrate in Abhängigkeit von verschiedenen Zeiträumen der Vorgeschichte. In den Angaben des Autors (●—●) sind auch unsichere (fragliche) Rezidive enthalten. Daneben sind sichere Rezidive dargestellt (Säulen).

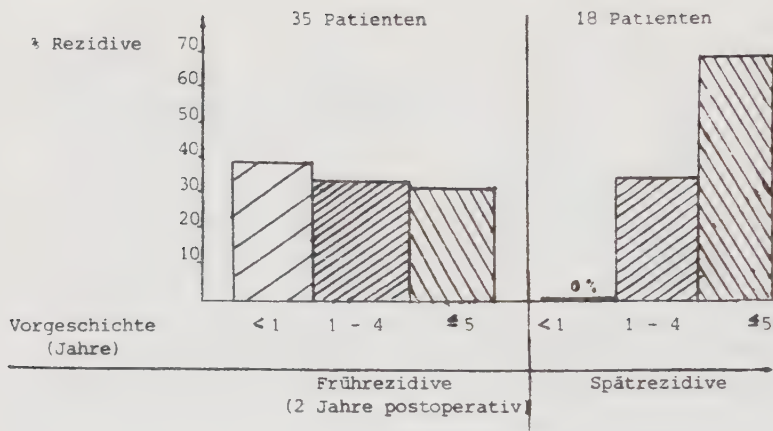
Tab. 38:



Die Kurve in Tab. 38 ist biphasisch mit erstem Höhepunkt bei 3 - 6 Monaten und zweitem Höhepunkt bei 5 - 10 Jahren vor der primären Operation. Zieht man eine Grenzlinie bei einem präoperativen Jahr, so überwiegen Rezidive bei Patienten mit dieser kürzeren Vorgeschichte, (40 % zu 27 %, Differenz 13 %); zieht man sie bei zwei präoperativen Jahren, so überwiegen die Rezidive mit kürzerer Vorgeschichte ebenfalls, (39 % zu 25 %, Differenz 14 %).

Abb. 5 von De Dombal (27) zeigt, daß nach langer Vorgeschichte (≥ 5 Jahre) zwei Drittel der Rezidive sogenannte Spätrezidive waren und daß nach kurzer Vorgeschichte (≤ 1 Jahr) alle Rezidive Frührezidive (≤ 2 Jahre postoperativ) waren, $p < 0.01$.

Abb. 5: Zeitpunkt des Rezidivs (Früh- bzw. Spätrezidivs) und Rezidivrate in Abhängigkeit von der Dauer der Vorgeschichte gezeigt an 53 Rezidivpatienten bei De Dombal (27).



Keiner der 18 Patienten bei De Dombal aus Abb. 5 mit Spätrezidiv hatte eine Vorgeschichte unter 14 Monaten. Alle Patienten mit einer Vorgeschichte unter 2 Jahren bekamen im Rezidivfall dieses innerhalb von 2 postoperativen Jahren.

Arvanitakis (5) beobachtete unvorhersehbare komplikationsreiche Verläufe nach frühzeitigen Eingriffen. Ebenfalls auch hier der Vollständigkeit wegen die relativen Aussagen (ohne Zahlenangabe) von Schofield (101) und Stahlgreen (108): Schofield erkannte bei kürzerer präoperativer Vorgeschichte ein höheres Rezidivrisiko mit schnellerem und ernsterem Verlauf. Stahlgreen beobachtete bei kurzer Vorgeschichte (bis 2 Jahre) ein leicht erhöhtes Rezidivrisiko.

3.1.7.2. Mehr Rezidive nach langer Vorgeschichte

Krause (67) und Wenckert (127), zitiert bei Wallensteen (120), fanden eine leicht erhöhte Rezidivrate nach längerer Vorgeschichte (Tab. 39).

Tab. 39: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Dauer der Vorgeschichte bei Krause (ca. 55 Rezidive) und Wenckert (ca. 14 Rezidive).

Vorgeschichte	Rezidivrate		
	Krause	Wenckert	Differenz
1 Jahr	39 %	24 %	4 % bzw. 3 %
1 Jahr	43 %	27 %	

Der Vollständigkeit wegen sollen die Ergebnisse von Van Patter (92) 1954 und Mestrovic (80) 1975 erwähnt werden, die aus Gründen der Studienbewertung aus dieser Arbeit ausgeschlossen wurden: Van Patter gibt eine geringe Rezidivhäufigkeit nach langer Vorgeschichte an. Mestrovic sagt, die Rezidivrate steige nach einer Anamnese von 1 Jahr eindeutig an.

3.1.7.3. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor Vorgeschichte

Während Krause (67, Tab. 39) und Wenckert, zitiert bei Wallensten (120, Tab. 39), einen geringfügigen Rezidivratenanstieg nach langer präoperativer Vorgeschichte angeben, verzeichnen Mörl (86, Tab. 35), Burman (14, Tab. 36), Steinberg (110, Tab. 37), und De Dombal (27, Tab. 38) eine deutlichere Rezidivhäufung bei kurzer Vorgeschichte. Arvanitakis (5), auch Schofield (101) sahen bei kurzer Vorgeschichte die komplizierteren Verläufe. Bemerkenswert ist bei De Dombal (27, Tab. 38 und Abb. 5) eine Rezidivkumulation bei ganz kurzfer Vorgeschichte (< 1 Jahr) in Form von ausschließlich Frührezidiven (2 Jahre postoperativ) und eine Rezidivhäufung bei sehr langer Vorgeschichte.

So hebt sich bei teilweise widersprüchlichen Aussagen ein Trend ab, der eine höhere Rezidivrate nach kurzer Vorgeschichte vermuten läßt, siehe die Differenzangaben in den Tabellen 35, 36, 37, und 39. Eine bestimmte Krankheitslokalisation hatte keinen Einfluß auf die Rezidivrate nach langer oder kurzer präoperativer Vorgeschichte.

3.1.8. POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE REZIDIVPROPHYLAXE =====

Ein gesicherter kurativer Erfolg bei der Behandlung des M. Crohn durch zahlreiche Medikamente wie Salicylate, Indomethacin und Antibiotika konnte ebensowenig nachgewiesen werden (10) wie durch Einsatz von Röntgenstrahlen (42). Im Rahmen der medikamentösen Therapie kommen heute im wesentlichen 3 Medikamente zum Einsatz: Salazosulfapyridin (Salazopyrin^R, Azulfidine^R, Sulphasalizine^R) Corticosteroide (Prednison, Predisolon) Azathioprin (Imurek^R) als Immunsuppressivum.

Salazosulfapyridin (SASP) (Salazopyrin^R) zeigte bereits einen klinischen Effekt in kontrollierten Studien bei der Behandlung der Colitis Ulcerosa (46, 85, 98, 116). Ein Effekt bei M. Crohn wurde Anfang der 70iger Jahre vermutet (33, 72), aber war noch nicht kontrolliert getestet worden.

1979 erschienen die Ergebnisse einer umfangreichen amerikanischen Multicenterstudie, die den Effekt von den 3 oben genannten Medikamenten testete (Summers et al, 112). Es konnte eine Wirkung von Sulfasalazin oder Prednison, je nach Untergruppen, Darstellungsform und Lokalisation der Erkrankung an aktiv erkrankten Patienten festgestellt werden.

Auch Antonisen (4) entdeckte in einer kontrollierten Doppelblind-Studie einen symptomatischen Vorteil bei aktiv Erkrankten von Sulfasalazin gegenüber Placebo an 13 Patienten, die nicht vorher operiert worden waren.

Ergebnisse der eigenen Mainzer Doppelblind-Studie:

Patienten: primäre Resektion an 33 Patienten
Therapie: 3 g/täglich SASP (Azulfidine^R) 2 Jahre lang
Beobachtung: Intervall Operation-Studie: 3 Monate - 7 Jahre,
Beobachtung > 2 Jahre

Definition

des Effekts: Therapieversager ist das postoperative Rezidiv

Tab. 40: Postoperativer rezidivprophylaktischer Einfluß von Azulfidine^R der eigenen Mainzer Doppelblind-Studie anhand 33 Patienten.

Medikamente	operierte Patienten	Rezidiv (%)
SASP (Azulfidine ^R)	16	1 (6)
Placebo	17	5 (29)

Die Patienten, die postoperativ Azulfidine einnahmen, erlitten also seltener ein Rezidiv. Ein sicherer Rezidivprophylaktischer Effekt läßt sich daraus allerdings nicht ableiten. Der Unterschied verfehlt wegen der geringen Fallzahl nach dem 4-Felder-Test knapp die Signifikanz. Eine umfangreiche prospektive Multicenterstudie soll die Frage klären.

Wenckert, 1978 (126) behandelt in einer kontrollierten Doppelblind-Multicenter-Studie (Schweden, Dänemark) den prophylaktischen Effekt von Salazosulphapyridin (Salazopyrin^R) nach primärer Resektion, (Tab. 41).

Patienten: 66 primär resezierte

Behandlung: SASP 3 g/täglich über 18 Monate postoperativ

Beobachtung: 18 bzw. 24 Monate

Definition

des Effekts: klinisch definierte Rückfälle ("relapses")

Tab. 41: Effekt von SASP auf die Anzahl der "rohen" Rezidive (tatsächliche R.) und die Rezidivrate, die nach versicherungsstatistischen Methoden ("actuarial") ermittelt wurde. Doppelblind-Studie von Wenckert (126).

Medikament	Fälle	+	"rohe" Rezidive		Rezidive "actuariel" nach 18 Monaten
			nach 18 Monaten	nach 24 Monaten	
			n (%)	n (%)	(%)
SASP	32	2	4 (13)	?	(13)
Placebo	34	2	9 (28)	11 (34)	(45)

hohe Irrtumswahrscheinlichkeit

Der mögliche Effekt, daß SASP die postoperative Rückfallquote reduziert, bleibt in der Studie von Wenckert (126) - obwohl tendenziell vorhanden - somit unbewiesen.

Summers et al. (112), 1979, beschreiben in einer amerikanischen prospektiven Doppelblind-Multi-Center-Studie den Effekt von Prednison, Sulfasalazine und Azathioprin verglichen mit Placebo. Teil I (Phase 1 und 2) Behandlung des aktiven symptomatischen M. Crohn

Teil II A. 226 Patienten in Remission	} gesamte und getrennte
B. 48 resezierte Patienten	

Therapie: Prednison: 1/4 mg/kg täglich

Sulfasalazin: 1/2 g/15 kg

Azathioprin: 1 mg/kg

Patienten (Teil II B): 48 resezierte Patienten, Aktivitätsindex (CDAI) < 150, keine röntgenologischen Symptome, vollständige Resektion des aktiv erkrankten Darms innerhalb eines Jahres vor Studienantritt.

Beobachtung: teils 1, teils 2 Jahre lang.

Ausschluß bei Therapieversagen.

Definition

des Effekts: 1. Die Aktivität der Erkrankung wurde prospektiv nach der regressiven Wilcoxon rank Sum Analyse (129) bestimmt, in der auch der Aktivitätsindex nach Best (12) enthalten ist. Anhand der Änderung des "ranking" Levels von 1 bis 6 (1 $\hat{=}$ Tod durch Krankheit, 6 $\hat{=}$ keine Veränderung) wurde die medikamentöse Wirkung ermittelt und mit der von Placebo verglichen.

2. Life-table plots nach der Kaplan-Maier- oder/und Cox-Methode. Diese beinhalten klinische, röntgenologische Befunde und den CDAI von über 150 bei Therapieversagen.
3. "Step-wise multiple linear regression programm" mit 27 Patientencharakteristika.

Bemerkungen: Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamentengruppen hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung, deren Dauer vor der Studie, CDAI, ...
Die Patientengruppe war klein und heterogen.

Ergebnisse von Teil II B (resezierte Patienten):

Wilcoxon rank:

Wie in Teil II A konnte auch hier keine Überlegenheit eines Medikamentes gegenüber Placebo festgestellt werden; im Gegenteil: Die resezierten Patienten, die innerhalb eines postoperativen Jahres Placebo bekamen, hatten nach 1 Jahr Therapie einen signifikant höheren (besseren) "ranking level" als jene, die Prednison ($p = 0.005$) oder Azathioprin ($p = 0.002$) bekamen. Auch dem Sulfasalazin war Placebo überlegen.

Steroide vor der Studie beeinflussten nicht die Ergebnisse (keine Angabe der Darstellungsweise).

In Teil II A + B brachten Steroide vor der Studie nach dem "multiple linear program" den besseren Verlauf als bei Patienten ohne Vorbehandlung ($p < 0.000001$).

Es gab innerhalb der Therapieformen keine Zuordnung zur Krankheitslokalisation in Teil II B. (In Teil II A + B erreichten Prednison und Azathioprin einen signifikanten höheren Wilcoxon ranking level,

$p = 0.05$) bei terminaler Ileitis als bei anderer Lokalisation.

Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorbehalt bewertet werden, da das Patientenkollektiv sehr heterogen war: es wurden bei der Rezidivprophylaxe in manchen Darstellungen sowohl operierte wie nicht operierte Patienten einbezogen, überdies war die Fallzahl gering.

Antonisen (4), 1974, beschreibt die Medikamenteneffekte der Gruppe II und III einer Doppelblind-Multi-Center-Studie.

Patienten Gruppe II:

12 früher resezierte Patienten mit klinischen (erneute Bauchschmerzen und/oder Diarrhoe) Rückfallzeichen seit mindestens 1 Monat.

Gruppe III.

13 nicht operierte Patienten.

Therapie: 4 x 1 Monat Salazosulphapyridin (SASP), Salazopyrin^R
3 x 0,5 g/täglich die ersten 3 Tage,
1 x 1 g/täglich folgend.

Definition des

Effekts: klinisch (Befinden, Stühle, Schmerzen, Gewicht Hb..).

Beobachtung: 3 Jahre.

Ergebnisse (Gruppe II und III), Tab. 42 :

Tab. 42: postoperativer Effekt von Salazopyrin^R auf klinische Variablen einer Doppelblind-Studie von Antonisen (4). Gruppe II: 12 ehemals resezierte, Gruppe III: 13 nicht operierte Patienten. (Signifikante Unterschiede zu Placebo).

Gr.	Fälle	allgemeines Befinden	Stühle	Gewicht	Hb	Nausea	andere Variablen
II	12		p < 0.05 weniger		p < 0.01 niedriger		keine oder wenig ausgeprägte Unterschiede zu Placebo
III	13	p < 0.016 signifikant besser		p < 0.02 höher	p < 0.02 niedriger	p = 0.008 signifikant häufiger	

In Bezug auf den gesamten klinischen Zustand der Gruppe II (operierte Patienten mit Symptomen) übertraf SASP nicht das Placebo, wenn man davon ausgeht, daß einzelne klinische Unterschiede wegen der geringen Patientenzahl den wirklichen Effekt maskiert haben mögen - Irrtumswahrscheinlichkeit: 28 %.

Die Gesamtzustandsbesserung der Gruppe III hingegen war nach SASP-Gabe (gegenüber Placebo) als etwas effektvoller zu beziehen - Irrtumswahrscheinlichkeit: 1,6 %.

Nebenerscheinungen wie Erythema, Erbrechen, Fieber, Dyspepsie und Kopfschmerz waren in der SASP- und der Placebo-Gruppe in Gruppe II und III gleich häufig. Nur Nausea war in der SASP-Gruppe der Gruppe II signifikant häufiger (Tab. 42). Das postoperative Rezidiv ist nicht definiert.

Rhodes et al. (97, 1978) verglichen in einer kontrollierten Studie die Reaktion von Patienten in Remission nach medikamentöser Therapie oder nach Resektion auf entweder 7,5 mg täglich (33 Patienten) oder Placebo (26 Patienten). Die Beobachtung betrug bis zu 3 Jahren.

Die Prednison-Gruppe verzeichnete keine verminderte klinische oder postoperative Rückfallquote gegenüber der Placebo-Gruppe.

Lefton et al. (74, 1975) zog die Schlußfolgerung, daß das chirurgische Endresultat nach ileo-rectaler Anastomose von Steroid- oder ACTH-Therapie unabhängig ist.

Bergman und Krause (11, 1976) berichten über 97 resezierte Patienten, die 8 Monate lang kombiniert mit Sulfasalazin und Prednison oder mit Placebo behandelt wurden. Nach 1, 2, oder 3 Jahren Beobachtung ergab sich keine signifikant unterschiedliche Rezidivrate.

Sparberg und Kirsner (107, 1966) beobachteten an 8 resezierten Patienten die postoperativ mit Steroiden behandelt wurden eine 100 %ige Rezidivrate.

3.1.8.1. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor medikamentöse Rezidivprophylaxe

Alle Studien vergleichen den Effekt eines Medikamentes mit dem von Placebo.

Die eigene Mainzer Doppelblind-Studie bezieht sich auf die postoperative Rezidivprophylaxe an 33 Patienten, wobei das Rezidiv allgemein anerkannten Definitionen entspricht. SASP (Azulfidine^R) senkte die postoperative Rezidivrate gegenüber Placebo. Der Unterschied ist nicht signifikant. Eine Übereinstimmung der Rezidivdefinition mit dem Aktivitätsindex nach Best (12) von > 150 bestand nicht.

Wenckert (126), der die prophylaktische SASP-Wirkung im direkten Anschluß an die Primäre Resektion (66 Patienten) beschreibt, (Gruppe I), konnte eine tendenzielle, mit hoher Irrtumswahrscheinlichkeit behaftete, aber keine signifikante Senkung der postoperativen Rückfallquote nach SASP-Gabe verzeichnen.

Antonisen (4) testete den klinischen Effekt von Salazosulfapyridin (SASP an 12 früher resezierten Patienten (Gruppe II) mit klinischen Rückfallsymptomen, also die eventuelle Rezidivbehandlung und keine reine Rezidivprophylaxe. Ein positiver Effekt von SASP auf den gesamten klinischen Zustand (einzelne klinische Variablen) ist kaum erkennbar, während SASP bei nicht operierten Patienten (Gruppe III) eine deutlichere Besserung zeigte.

Summers et al. (112, 1979) verglich mit verschiedenen Untersuchungen und Darstellungsmethoden in einer großen prospektiven Studie 3 Medikamente mit Placebo. Während besonders Prednison (signifikant), auch Sulfasalazine (signifikant) und Azathioprin (nicht signifikant) bei Patienten mit aktivem M. Crohn Remission bewirkten, konnte eine prophylaktische Wirkung nicht festgestellt werden. In der Gruppe der resezierten Patienten war sogar Placebo dem Prednison und Sulfasalazine rezidivprophylaktisch signifikant überlegen. Der Effekt wurde in einem "rankung level" und nicht bezogen auf ein definiertes Rezidiv ausgedrückt. Wie bereits erwähnt (S. 56) müssen die Ergebnisse von Summers mit Vorbehalt gewertet werden.

Ebensowenig konnten Rhodes (97), Lefton (77), Bergman (11) oder Sparberg Erfolge mit Steroiden bei der postoperativen Rezidivprophylaxe verzeichnen.

Eine Schlußfolgerung aus allen Darstellungen ist wegen der fehlenden Rezidivdefinition der meisten Autoren nicht möglich. Viele messen den medikamentösen Effekt lediglich in einer Veränderung klinischer Variablen. Geht man davon aus, daß diese Symptome letztlich doch im Zusammenhang mit dem Rezidivgeschehen gesehen werden müssen, da eine einheitliche Rezidivdefinition fehlt, ergibt sich der Eindruck, daß trotz weniger (126 und eigene Studie) positiver geringfügiger Tendenzen mit Salazosulfapyridin (SASP) noch kein medikamentöser (Steroide, SASP, Azathioprin) rezidivprophylaktischer Effekt nach Resektion nachgewiesen werden könnte. Es gibt in keiner Studie eine Darstellungsform, die einen statistisch signifikanten rezidivprophylaktischen postoperativen Effekt eines Medikamentes zeigt. Ob SASP (Azulfidine^R)

postoperativ klinische Rückfälle (126) oder Rezidive (eigene Mainzer Studie) dämpft oder verhindert, wird gegenwärtig in einer europäischen Multicenter-Studie geprüft.

3.2. Operationsbedingte Faktoren

3.2.1. RADIKALITÄT DER OPERATION =====

3.2.1.1. Radikales oder nicht bzw. weniger radikales Vorgehen

Durch den unklaren Entstehungsmechanismus des M. Crohn wird die Entscheidung zur radikalen operativen Vorgehensweise wie in der Tumorchirurgie erschwert. Durch das Auftreten von Rezidiven trotz radikaler Resektionen wird es fraglich, ob bei entsprechendem Sicherheitsabstand zwischen Resektionslinie und erkranktem Darm und Entfernung der regionalen Lymphknoten der Krankheitsursprung beseitigt wird. Zum Anderen ist es unsicher, ob durch dieses Vorgehen nicht eine Scheinrezidivprophylaxe betrieben wird, indem das rezidivfreie postoperative Intervall lediglich verlängert wird. Dies würde bei einer 2. Operation (wegen Rezidivs) eine erheblich verschlechterte nutritive Situation des Patienten zur Folge haben.

Inwiefern bei unserem Krankengut mit welchem Sicherheitsabstand reseziert wurde, ob generell oder nur die vergrößerten Lymphknoten entfernt wurden, ließ sich aus den Operations-Berichten nicht eindeutig klären. In Bezug auf den Sicherheitsabstand wurde sehr unterschiedlich reseziert.

Krause (67) erzielte eine statistisch signifikant niedrigere Rezidivrate nach radikaler Resektion (Tab. 43).

Tab. 43: Einfluß der Resektion mit einem makroskopischen Sicherheitsabstand von 10 cm auf die Rezidivrate.

Radikalität	operierte Patienten n	Rezidive n (%)
makroskopisch radikal (+ 10 cm)	84	16 (19)
nicht oder weniger radikal	57	39 (68)

Außerdem hatte das Rezidiv bei Patienten mit nicht radikaler Resektion eine größere Ausdehnung mit entsprechend umfangreichen Reoperationen und die Patienten hatten mehr objektive und subjektive postoperative Symptome.

Auch bei De Dombal (zit. nach 66), 29 und 127 zeigten die radikalen Resektionen bessere Langzeitprognosen und waren im Falle des Zweitrezidivs weniger ausgedehnt.

Desgleichen scheint bei Krause (67) nicht nur die Radikalität selbst, sondern auch deren Ausmaß in Fällen alleiniger terminaler Ileitis eine Bedeutung zuzukommen. So traten nach 50 rechten Ileocolektomien 10 (20 %) Rezidive auf, während bei nur geringem makroskopischem Sicherheitsabstand im Colon ascendens nach 37 "knappen" Resektionen 21 (56 %) Rezidive auftraten. Nach einem Vergleich von zwei verschiedenen Spitälern, wo in dem einen mehr in dem anderen weniger radikal reseziert wurde, läßt sich nach Krause folgende definitive Aussage machen: Rezidive treten nach radikalen Resektionen später auf als nach "nicht" radikalen. Aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraums (2,5 - 14 Jahre, Ø 5,5 Jahre) wurde vom Autor keine Aussage über die Rezidivhäufigkeit gemacht.

Davis (26) erwähnt 5 Patienten, deren Erkrankung sich genau bis zur Sektionslinie erstreckte. 4 von ihnen entwickelten Symptome eines Rezidivs innerhalb von 6 Monaten.

Burman (14) beschreibt die Rezidivprognose nach 25 ileo-rectalen Anastomosen, wobei 9 Patienten nicht radikal reseziert werden konnten, (Tab. 44). "Bei diesen bestand nur eine ganz geringfügige perianale Erkrankung"; M. Crohn?

Tab. 44: Einfluß eines befallenen bzw. nicht befallenen Rectums z. Zt.

der ileo-rectalen Anastomose (Anast.) auf eine Anastomoseninsuffizienz (Insuff. nach 3 - 5 postoperativen Tagen) und auf die Rezidivrate.

Ebenfalls wird die Rezidivrate der Zahl der Insuffizienzen gegenübergestellt, (Burman, 14).

Anast.	postopera- tive Tote	Pati- enten n	Insuff. n (%)	Rezidive n (%)	keine Insuff. n (%)	Rezi- dive n (%)	alle Rezidive n (%)
befallenes Rectum	1	9	3 (33) (100)	0 (0) (0)	6 (100)	6 (100)	6 (67)
nicht befallenes Rectum		16	5 (31) (100)	3 (60)	11 (100)	6 (55)	9 (56)
Summe	1	25	8 (32) (100)	3 (38)	17 (100)	12 (71)	15 (60)

Gemäß obiger Tab. 44 hatte ein nicht befallenes Rectum keinen verhinderten Einfluß auf das Risiko einer ileo-rectalen Anastomoseninsuffizienz und nur einen geringfügig dämpfenden Effekt auf die Rezidivrate. Auffällig ist die Tendenz, besonders nach Anastomosen mit befallenem Rectum, daß bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz weniger Rezidive zu erwarten sind als bei solchen mit Insuffizienz. Eine Schlußfolgerung ist aber wegen den geringen Fallzahlen der Rezidive problematisch.

Bei Mestrovic (80) führte in 11 Fällen mit analen Komplikationen die alleinige Resektion des Primärherdes und die sekundäre Behandlung des Analprozesses zu komplikationslosem Verlauf und rezidivfreier Ausheilung.

Wallensten (120), der makroskopisch radikal (10 cm Sicherheitsabstand) resezierte, vergleicht die mikroskopisch radikalen Resektionen von Wenckert (127) mit denen von Krause (67), der makroskopisch (+ 10 cm) resezierte und kommt zu dem Schluß, daß die mikroskopische Resektionsrandkontrolle am sichersten sei, Tab. 45.

Tab. 45: Auswirkung von mikroskopisch-, makroskopisch + 10 cm Sicherheitsabstand und nicht radikaler Resektion auf die Rezidivrate bei Wallensten (120), Wenckert (127) und Krause (67).

Die Zahl der resezierten Fälle lag in Örebro bei 55, in Uppsala bei 141.

Autor	Studie	Radikalität	Rezidivrate	Beobachtungszeit
120	Örebro	makroskopisch (+ 10 cm) radikal	25 %	0,5 - 12 Jahre
127	Malmö	mikroskopisch radikal nicht radikal	6 % 67 %	
67	Uppsala	makroskopisch (+ 10 cm) radikal nicht radikal	19 % 68 %	2,5 - 14 Jahre

Deltz (30) nimmt als objektives Kriterium für das Resektionsausmaß die Mesenterikographie + 10 cm Sicherheitsabstand, Tab. 46, weil seiner Meinung nach eine gewissenhafte histologische Untersuchung des Sektionsrandes auf Veränderungen im Sinne der Enterocolitis nicht möglich sei.

Tab. 46: Wirkung unterschiedlich radikalen Vorgehens mit Sicherheitsabstand von 10 cm auf die Rezidivrate, (Deltz, 30).

Radikalität	operierte Patienten	Rezidive n (%)
Mesenterikographie + 10 cm	17	1 (6)
makroskopisch radikal + 10 cm	24	6 (25)
Summe	41	7 (14)

Auch andere Autoren sahen in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung keinen (111) oder nur geringen (69, 80) Wert. Dies gilt insbesondere für die Resektionsgrenze im Colonbereich, womit dort eine großzügigere Resektion indiziert ist (80).

Krause (67) betont die Bedeutung radikaler Resektion besonders bei der Erstresektion (Tab. 47).

Tab. 47: Auswirkung der Radikalität bei der ersten Operation auf die Rezidivrate nach zweiter Operation wegen ersten Rezidivs.

Radikalität der Erstresektion	Patienten mit radikaler Rezidivresektion	2. Rezidiv
	n	n (%)
radikal	25	3 (12)
nicht radikal (einschl. Bypass und anderen kleinen Eingriffen)	32	17 (53)

Die Tabelle zeigt, daß die Radikalität der ersten Operation von größerer Bedeutung für den Verlauf sein kann als alle folgenden Operationen, auch wenn diese unter radikalen Gesichtspunkten durchgeführt wurden.

Im Krankengut von Krieg (69) zeigte beim Befall des terminalen Ileums die rechte Hemikolektomie keinen Vorteil gegenüber der Ileozoekalresektion.

Bei Colcock (19) trat das Rezidiv nach rechter Ileocolektomie immer proximal der Anastomose, also im Ileum auf, (eine Ausnahme nach ileotransverser End-zu-seit-Anastomose mit proximalem Blindsackrezidiv). Dieser deutliche Trend regt an, auf eine möglichst radikale Resektion im Sinne einer zusätzlichen rechten Colektomie zu verzichten und knapp über der Ileocoecal-klappe End-zu-End zu vereinigen. Dieses weniger radikale

Vorgehen während 20 Jahren brachte nach Colcock hervorragende Ergebnisse (keine Rezidivratenangaben). Außerdem werde damit die Wasser-Rückresorption wesentlich verbessert.

Desgleichen propagiert Mestrovic (80) bei terminaler Ileitis die Ileocoecalresektion, End-zu-End.

3.2.1.2. "Skip-lesions" und Lymphknoten

Ein besonderes Problem besteht, wenn der Darm in einem Teil oder ganz in seiner Länge intermitierend, sog. "skip-lesions", befallen ist.

Colcock (19) beläßt zusätzliche proximale "skip-areas", obwohl sie gelegentlich eine Obstruktion oder Fistel verursachen aus zwei Gründen: 1. Bei terminaler Ileitis (Ileocolektomie) trat das Rezidiv gewöhnlich (11 von 12) direkt proximal der Anastomose auf. 2. Die "skip-areas" zeigten oft, sogar nach 2 oder 3 Jahren, keinerlei Veränderungen.

Auch Mestrovic (80) ist der Meinung, daß bei terminaler Ileitis und zusätzlichem proximalem Befall ("skip-lesions") von multiplen Resektionen Abstand genommen werden soll, da deren Ausdehnung meist ohnehin nicht genau festgelegt werden kann.

Deltz (30) hält das Belassen von "skip-areas" im Gegensatz zu Colcock (19) für nicht richtig, insbesondere wenn von diesen Nebenherden Fistelgänge in andere Gewebe ziehen. Die Übernährung oder alleinige Fistelexzision seien im Hinblick auf das Rezidiv riskant (95).

Burman (14) erwähnt nur, daß nach Colektomie beide Patienten mit im proximalen Dünndarm zurückgelassenen "skip-lesions" ein Rezidiv bekamen.

Kyle (71) und Pitzler (93) glauben, daß wenn mehr als 50 % des Dünndarms vom M. Crohn befallen sind, der verbleibende Rest als krankheitsverdächtig angesehen werden müsse. Dieser Typ des Krankheitsbildes sei für eine ausgedehnte Resektion ungeeignet und sollte internistisch behandelt werden.

1948 berichteten die Pathologen Warren und Sommers (122) über die mesenterialen Lymphknoten als Ursprungsort des M. Crohn: die Wandverdickungen und Mucosaulcerationen seien ein sekundärer Effekt einer Lymphabflußobstruktion.

Colcock (19) meint, es wäre falsch aus Gründen der Radikalität einen beträchtlichen Teil normalen Darms zu opfern, anstatt alle vergrößerten Lymphknoten zu entfernen. Die Resektion im Gesunden sei jedoch nötig, um Nahtinsuffizienzen vorzubeugen.

Die Literatur bietet in Bezug auf das Rezidivgeschehen und besonders dessen Lokalisation bisher keine vergleichenden Untersuchungen nach chirurgischem Vorgehen bei Anwesenheit von "skip-lesions". Diese Fragestellung wird zur Zeit in einer europäischen Multicenter-Studie untersucht.

3.2.1.3. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor Radikalität

Kein Autor erzielte nach nicht oder weniger radikalem Vorgehen eine niedrigere Rezidivrate als nach radikaler Resektion.

Bessere Ergebnisse nach radikaler Resektion zeigen Krause (67, statistisch signifikant), Burman (14) und Metrovic (80). Daß dabei ein hoher Radikalitätsgrad besser ist und daß besonders die Radikalität bei der 1. Resektion sich auf das Zweitrezidiv positiv auswirkt, zeigt Krause (67, Tab. 43 und 47). Während Wenckert (127) die mikroskopisch radikale Resektion der makroskopischen gegenüber als überlegen ansieht (Tab. 45) können Deltz (30), Krieg (69), Stone (111) und Mestrovic (80) in der intraoperativen Gefrierschnittuntersuchung keinen oder nur einen geringen Vorteil erkennen. Deshalb benutzte Deltz (30, Tab. 46) stattdessen die Mesenterikographie als Alternative und sah damit gegenüber makroskopisch radikalem Vorgehen weniger Rezidive.

Bei einigen Autoren zeigten die radikalen Resektionen bessere Langzeitprognosen (29, 127), das darauffolgende Rezidiv war weniger stark ausgedehnt (29, 66, 67, 127), und die Patienten waren symptomfreier (67).

Im Gegensatz zu den oben genannten Autoren (14, 30, 67, 80, 127), die weniger Rezidive nach irgendeiner radikalen oder radikaleren Form verzeichnen, scheint eine zusätzliche radikale Resektion des aufsteigenden Colon bei alleiniger terminaler Ileitis keinen Vorteil gegenüber der knappen Ileocoecalresektion zu bringen (19, 69, 80), was Krause (67) nicht bestätigt.

In der Literatur gibt es bislang keine vergleichenden Rezidiv-raten nach verschieden radikaler Lymphknotenentfernung und unterschiedlich radikalem Vorgehen bei "skip-lesions".

Daß trotz radikaler Resektion, d. h. nach soweit beurteilbar vollständiger Entfernung des erkrankten Gewebes das postoperative Rezidiv nicht verhindert werden kann, zeigen viele Studien. Deswegen geht der heutige Trend in Richtung der sparsamen Resektion.

Die Frage, ob eine radikale und sparsame Resektion einen Einfluß auf das Rezidiv hat, wird gegenwärtig in einer europäischen Multicenter-Studie untersucht.

3.2.2. ZEITPUNKT DER OPERATION

=====

Der Operationszeitpunkt spiegelt wie bei der Radikalität die Auffassung des Chirurgen wider: von manchen wird eine Operation zu einem frühen Zeitpunkt auch ohne dringliche Indikation propagiert, andere - die Mehrzahl - stellt die Operationsindikation strenger.

Die hohen Rezidivraten trotz radikaler Resektion hat viele Ärzte dazu veranlaßt, die Chirurgie zugunsten der medikamentösen Behandlung hinten anzustellen. Die Langzeitergebnisse sind derzeit noch schlecht, mindestens 50 % (große Schwankungen) aller medikamentös therapierten Patienten müssen früher oder später aufgrund chronisch komplizierten Verlaufs (Stenosen, Fisteln, Abszesse, Malabsorption usw.) operiert werden.

D.h., daß die Operation nur dann erwogen wird, wenn die medikamentöse Behandlung fehl schlug oder in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Welche Konsequenzen unter diesen Bedingungen eine frühe oder späte Operation auf das Rezidiv hat, wird im Kapitel "Dauer der Vorgeschichte" erläutert.

Will man die Rezidivkonsequenzen von früher gegenüber später Operation studieren, müßte von den allgemein anerkannten Operationsindikationen in chronisch komplizierten Stadien abgewichen und die Vergleichsgruppe müßte im weniger oder nicht komplizierten Stadium reseziert werden. Zur Feststellung des Krankheitsgrades könnte ein möglichst objektiver, z.B. der von Best et al. (12) entwickelte Aktivitätsindex dienen.

Über Rezidivangaben nach Resektion in unterschiedlich chronischen Stadien wird in der Literatur nichts berichtet.

Vorausgesetzt die Erkrankung breitet sich unter medikamentöser Therapie weiter aus (18, 30) und große Ausdehnung zöge mehr Rezidive nach sich, wäre im Hinblick auf die Rezidivprophylaxe und die postoperative nutritive Situation (67, 120) eine frühe Resektion angebracht.

Für die eigene Patientengruppe (Mainz) war die Einflußnahme früher oder später Indikationsstellung zur Operation auf das Rezidiv retrospektiv nicht feststellbar.

Nur De Dombal (27) vergleicht Rezidivraten nach unterschiedlich "dringlichem" chirurgischem Vorgehen (Tab. 48) und vermutet in diesem Faktor keinen Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit. Der Begriff "dringlich" ist nicht näher definiert.

Tab. 48: Auswirkung der Dringlichkeit von Eingriffen auf die postoperative Rezidivrate, De Dombal (27).

	Patienten	Rezidive n (%)
dringende Operation	24	9 (38)
ausgewählte Verfahren	?	44 (34)

Krause (66) meint, die Frage nach früher oder später Operation sei davon abhängig, ob der M. Crohn von Beginn an auf einen kleinen Darmbezirk beschränkt ist oder als allgemein allergische od. immunologische Krankheit mehr und mehr Darm befällt. Es gibt eine Reihe von Autoren, die zeigen, daß eine Ausbreitung der Erkrankung während medikamentöser Therapie auftritt (67, 127). Viele Patienten, anfänglich frei von rectalem Befall, erleiden diesen während medikamentöser Therapie (25, 66). Das bedeutet bei später Resektion Proctocolektomie als primäre Operation. Es fehlen jedoch klare Beweise, daß diese Ausbreitung mit makroskopisch diffusem Befall des Darms nach frühzeitiger Resektion nicht ausbleibt.

3.2.3. TECHNIK DER OPERATION

=====

Versagt die medikamentöse Therapie, bestimmen die bekannten zur Operation führenden Komplikationen den weiteren Verlauf. Die Entscheidung zu einer bestimmten Operationsmethode ist dem Chirurgen nicht gänzlich frei überlassen, sondern wird überwiegend bestimmt durch die Ausehnung und die Lokalisation des Prozesses. Entscheidungsfreiheit besteht in der Radikalität des Eingriffs und in der Wahl bestimmter Techniken wie

1. Bypass-Techniken oder Resektion, 2. 2-Phasenresektion (zweizeitig), 3. Formen der Anastomosen, 4. Nahttechniken und -material, 5. Stomatechniken, 6. Vagotomie; 7. Im Falle der Resektion bestehen speziell im Colonbereich Wahlmöglichkeiten zwischen ileo-rectaler Anastomose und der Ileostomie mit Colectomie ohne Rectumamputation und auch zwischen Colonsegmentresektion und Colostomie mit Colectomie ohne Rectumamputation.

In Bezug auf die postoperativen Rezidivraten bietet die Literatur kaum absolute und keine vergleichenden Studien zu den oben genannten Punkten 4., 5. und 6.

3.2.3.1. Vergleich von Resektion und Bypass

Trotz der noch nicht endgültig geklärten Ätiologie ist heute die Methode der Wahl die Resektion des befallenen Darmabschnitts. Der Bypass wird derzeit nur in bestimmten Situationen angewandt:

1. großer, schwerlösbarer Konglomerattumor (93), speziell Tumoren im Becken mit Verwachsungen an den Iliaca-Gefäßen, Ureter usw.. Dichte Verwachsungen durch vorangegangene Operationen. Duodenalobstruktion in der Gegend der Papilla Vateri mit evtl. Blutung → Gastroenterostomie. Stahlgren (108) nennt nur die ileotransverse Colostomie bei terminaler Ileitis als Bypass-Möglichkeit.

2. Speziell bei Kindern nach ausgedehnter Resektion bestehende Gefahr eines Malabsorbtionssyndroms (19,30).
3. Schlechter Allgemeinzustand und hohes Alter des Patienten (19, 67). Im letzten Fall: a) Ileotransverse Colostomie ohne Ausschluß (minimales Risiko), (19); b) Ileotransverse Colostomie mit Ausschluß (besser, aber Gefahr des Blindsacks), (19).
4. Akuter Krankheitszustand (67, 71).

Während Garlock und Crohn, 1945 (43) wegen der damals geringen Mortalität Verfechter der ausschließlichen Bypass-Methode waren, konnten Davis, 1961 (26) und Van Patter 1954 (92) keinen Unterschied zwischen irgendwelchen Bypass-Formen untereinander und gegenüber der Resektion im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit feststellen.

Σ_1 in Tab. 49 zeigt die vergleichenden Rezidivratenunterschiede zwischen beiden Prozeduren. Je nachdem welche Kriterien die Qualität der Studien, speziell bezüglich der Radikalität, bestimmen, bestand nach Bypass ein 2,3 (Σ_1) bzw. 3,3 (Σ_1) mal höhere Rezidivneigung als nach Resektion. Auch ein Vergleich der Rezidivraten beider Operationsformen von nicht vergleichenden Studien (Σ_2 in Tab. 49) zeigt eine 1,9 (Σ_2) bzw. 1,6 (Σ_2) mal höhere Rezidivrate nach Bypass. Bei einem Vergleich der Rezidivhäufigkeit nach allen Bypass-Verfahren mit denen nach Resektion ($\Sigma_1 + \Sigma_2$) besteht nach Bypass eine 2,1 -, nach strengen Kriterien (speziell bezüglich der Radikalität) eine 1,9 mal höhere ($\Sigma_1 + \Sigma_2$) Rezidivrate als nach Resektion. Demzufolge ist nach Bypass mit einem mindestens 2 mal höheren Rezidivrisiko, wie dieses auch definiert sein mag, zu rechnen als nach Resektion.

Colcock (19) beobachtete in dem umgangenen Darmsegment oft über Monate einen persistierenden Entzündungsprozeß, Abszesse inbegriffen. Zwar fände eine Minderung der obstruktiven Symptome statt, aber Anämie, allg. Schwäche und nutritive Störungen persistierten bis der Erkrankungsherd entfernt werde. Auch sei gewöhnlich die Mortalitätsrate nach Resektion heute nicht mehr höher als nach einem Bypass.

Banks (9), der in Bezug auf das postoperative Befinden der Patienten in der primären Resektion keine große Überlegenheit gegenüber dem primären Bypass feststellte, räumt jedoch ein, daß diese Ergebnisse zweifellos durch die Selektion (siehe Indikation für Bypass, S. 71) für die eine oder andere Vorgehensweise beeinflusst seien. Diese Tatsache ist bei allen vergleichenden Überlegungen zu berücksichtigen.

Tab. 49: Rezidivratenvergleich zwischen Resektion (23 Autoren) und Bypass (11 Autoren).

Zeichenerklärung:

Autor* bzw. Σ^* :	die Studie enthält mit Sicherheit (soweit feststellbar) radikale Resektionen und wurde in dieser Arbeit objektiv und subjektiv gegenüber den von anderen Autoren als besser beurteilt.
Reop.:	die Rezidivrate entspricht der Reoperationsrate wegen Rezidivs.
Beob.:	Beobachtungszeit in Jahren
actuarial:	imaginäre, durch Versicherungsstatistik (life-table) ermittelte Rezidivrate (hat höhere Aussagekraft).
Pat.:	Patientenzahl.
Rez.:	Zahl der Rezidive.

primäre Resektion				primärer Bypass		
Autor	Pat. n	Rez. n (%)	Bemerkung	Pat. n	Rez. n (%)	Definition des Rez.
50	58	21 (36)	Reop. 10-Jahresrate	42	31 (74)	Reop. "schlechte Ergebnisse" Reop.; alle Pat. 1 mal 6 Pat.schlechtes Bef. "progredienter Crohn"
5	53	28 (53)		4	4 (100)	
67*	141	55 (39)		9	7 (78)	
127*	55	14 (25)		5	4 (80)	
44	41	6 (15)		16	13 (81)	
93*	7	1 (14)		4	4 (100)	
103*	56	7 (12)		3	3 (100)	
71		(33)			(50)	
Σ_1	459	132 (30)		94	66 (70)	meist Reop.in Form von Resektionen
Σ_1^*	259	77 (26)		21	18 (86)	
59			Rez.Rate (%) actuarial nach 5 J. 10J. 20J.	18	16 (89)	Reop. (Resektionen) "Rezidive" bleibende Symptome
80				4	2 (50)	
80					2 (50)	
27*	155	53 (34)	(23) (35) (52)			
75	71	20 (28)	(23) (51)			
86	86	34 (40)	(60)			
38	358	83 (23)	reop. Rez.			
79	114	18 (16)				
111*	74	51 (69)	Beob.10J. (alle)			
126	66	15 (23)	"klin.Rückfälle"			
52		(36)				
104*		(60)	Beob. 3 J.			
30*	42	10 (24)	(36) — 3 J.			
40	75	25 (33)	Stomarevision			
110*	69	23 (33)				
91	44	12 (27)				
128	33	19 (58)				
69	162	75 (46)	Reop.			
59	67	31 (46)				
90*	31	6 (20)				
14	16	9 (56)				
Σ_2	1403	484 (34)		32	20 (63)	
Σ_2^*	371	141 (39)				
$\Sigma_1 + \Sigma_2$	1862	616 (33)		126	86 (68)	
$\Sigma_1^* + \Sigma_2^*$	630	218 (35)				

3.2.3.2. 2-Phasen-Resektion

Anfänglich beschrieben Crohn, Ginsburg, Oppenheimer (25) 1967 die 2-Etappen-Operation als primären Bypass (ileotransverse Colostomie) und sekundäre Resektion; 3 Wochen postoperativ: "das verbliebene erkrankte Segment heilte während des 2-Wochen-Intervalls vollständig aus, womit die zweite Operation als nicht notwendig angesehen wurde."

Ritchie (99) und Steinberg (110) vergleichen Ein- mit Zwei-Phasenresektionen (Tab. 50).

Tab. 50: Einfluß ein- und mehrphasiger Operationen auf die Rezidivrate.
Die 1. Operation ist nicht definiert. Der Endzustand entsprach dem nach totaler Proctocolektomie mit Ileostomie (Ritchie, 99; Steinberg, 110).

Autor	totale Proctocolektomie und Ileostomie	Zahl der Patienten	Rezidive n (%)	Beobachtungszeit in Jahren
110	1 Phase	35	10 (29)	8,1
	mehrphasig	35	13 (37)	
99	1 Phase	37	0 (0)	5,6
	2-phasig	27	4 (15)	10,1

In obiger Tabelle wurden die 1-phasigen Resektionen 10 Jahre vor der Auswertung beginnend durchgeführt.

Der 1-phasigen Resektion folgten bei beiden Autoren weniger Rezidive als der 2-Phasen Resektion; jedoch sind die durchschnittlichen Beobachtungszeiträume zu berücksichtigen.

3.2.3.3. Anastomosenform

Im Fall der Segmentresektion bieten sich End-zu-End, End-zu-Seit- und Seit-zu-Seit Anastomos an. Die letzten beiden werden heute überwiegend abgelehnt, da die Blindsackbildung ein "Blind-Loop-Syndrom" (intestinale Stase) fördert. Grundsätzlich geht es dabei darum, durch die Anastomose kein mechanisches Hindernis zu schaffen.

Colcock (19) wählt deshalb bei der Ileum-Colon-Anastomose die schräge Ileumteilung (oder einen antimesenterischen Schlitz), um ein weites Lumen zu schaffen und damit eine Verzögerung des fecalen Flusses zu vermeiden. Dies mag auf ein eventuelles Rezidiv insofern einen Einfluß haben, als der M. Crohn wahrscheinlich durch irgendein infektiöses Agens oder Antigen aus dem Intestinaltrakt ausgelöst wird. Bei der noch äthiologischen Unkenntnis kann man sich fragen, ob eine Stase vor einer Ileocoecalclappe bzw. verengten Anastomose der Grund für ein Auftreten der Erkrankung bzw. ein Rezidiv an dieser Stelle (proximales Rezidiv) sein könnte.

Bei Colcock (19) war das einzige Rezidiv, das nicht proximal der Ileum-Colon-Anastomose auftrat, ein Blindsackrezidiv nach End-zu-Seit-Anastomose.

Desgleichen beschreibt Mestrovic (80) ein Anastomosenrezidiv nach totaler Ileumresektion mit Jejunascendostomie (Seit-zu-Seit). Die sich wiederholenden Blutungen konnten beim wiederholten Eingriff als aus dem Jejunumblindsack herrührend festgestellt werden. Durch Nachresektion mit End-zu-End-Anastomose verschwanden die Symptome.

Im Falle der ileo-rectalen Anastomose empfiehlt Goligher (48) diese nur bei geringfügigen Veränderungen des Rectums. Die Naht soll am oberen Rectumende lokalisiert sein wegen der beträchtlichen Gefahr der Nahtdehizens. Aus diesem Grunde könnte eine temporäre proximale Ileostomie geschaffen werden bis die Naht verheilt ist.

3.2.3.4. Nahttechniken und -material

Für die Naht sollte resorbierbares Material (Polyglykolsäure oder Chromcatgut) benutzt werden (Herfarth, 56).

An der Mainzer Universitätsklinik hat sich die einreihige Allschicht-Nahttechnik mit tangentialen Mitfasen der Schleimhaut bewährt, da hierbei die geringste Lumeneinengung auftrat.

Fawaz (40) berichtet über eine signifikant erhöhte ($p < 0.005$) Ileostomierevisionsrate, wenn nach der Ileostomie und Colectomie die Darmmukosa nicht mehr mit der Haut vernäht wurde.

Colcock (19) und Kyle (71) schlagen die 2-Lagen-Anastomose vor.

Tab. 51: Technik der 2-Lagen-Anastomose bei Colcock (19) und Kyle (71).

Autor	2-Lagen-Anastomose
19	innen Catgut unterbrochen
	außen Seide unterbrochen, schräge Ileumteilung u.ä.
71	innen Catgut durchgehend
	außen Seide unterbrochen

Inwieweit unterschiedliche Nahttechniken und -material das Rezidiv provozieren könnten, bleibt durch vergleichende Studien zu diskutieren.

3.2.3.5. Stomatechniken

Burmann (14) erwähnt 29 Patienten mit "defunktioning ileostomy or colostomy". Bei nur 2 Patienten wird die Wiederherstellung der Darmpassage als erfolgreich bezeichnet.

Lockhart-Mumery (79) berichten über "schlechte Erfolge" nach "diverting colostomy" bei Erkrankung des distalen Sigmoids und Rectums.

Die sofortige Konsequenz nach Anastomose mit inkorporiertem kranken Darm ist nach den Erfahrungen von Kyle (71) die Nahtinsuffizienz. Selbst wenn die Anastomose wasserdicht bleiben sollte, führe eine Reaktivierung des Krankheitsprozesses bald zu einem Wiederauftreten lästiger Symptome.

Die Gefahr der Nahtinsuffizienz bei der primären Anastomose kann deshalb nach Ansicht von Mestrovic (80) durch eine temporäre doppelflintartige, kutan vorgelagerte Ileocolostomie herabgesetzt werden. Nach 5 - 12 Wochen wird die sekundäre Anastomose bei geringem Risiko angelegt.

In der Literatur gibt es keine vergleichenden Studien zwischen bestimmten Anastomosen- bzw. Stomatechniken und deren Beziehung zur Rezidiventstehung. Meist werden Stoma- mit anastomosierenden Verfahren im Colonbereich miteinander verglichen; deshalb hier eine Übersicht, Tab. 52.

Tab. 52: Rezidivratenvergleich zwischen anastomosierenden- und Stomaverfahren bei der Colitis.

Zeichenerklärung:

tot. Proctocolekt. + Ileost. = totale Proctocolektomie mit	
	Ileostomie
Il.-Col.	= Ileum-Colon-Anastomose
Col.-Col.	= Colon-Colon-Anastomose
Rect.	= Rectum
Pat.	= Zahl der Patienten

Autor	Stoma	Pat. n	Rezidive n (%)	Autor	Anastomose	Pat. n	Rezidive n (%)
67	tot. Proctocolekt. + Ileost.	11	1 (9)	67	ileo-rect.Anast.	15	4 (27)
128	tot. Proctocolekt. + Ileost.	13	4 (31)	128	ileo-rect.Anast.	20	15 (75)
27	tot. Proctocolekt. + Ileost.	37	4 (11)	27	ileo-rect.Anast. Col.-Col.	11 25	5 (46) 4 (16)
91	tot. Proctocolekt. + Ileost.	26	0 (0)	91	Col.-Col.	18	12 (67)
79,99	tot. Proctocolekt. + Ileost. Rectumamputation	56 26	4 (7) 1 (4)	79 8, 79	Col.-Col. ileo-rect.Anast.	10 25	3 (30) 21 (84)
110	tot. Proctocolekt. + Ileost. Colekt. + Ileost.	60 9	21 (34) 2 (22)	14	ileo-rect.Anast.	25	15 (60)
40	(Procto-) Colekt. + Ileost.	36	14 (39)	40	Il.-Col., Col.-Col.	26	19 (73)
Σ_1		274	51(18,6)	Σ_1		175	98 (56)
eigene	tot. Proctocol. + Ileost. Procto-Sigmoidektomie	3 2	2 (67) 0 (0)				
59	Colekt. + Ileost. davon 7 Proctocoelekt.	67	31 (46)				
Σ_2		72	33(45,8)				
$\Sigma_1 + \Sigma_2$		346	84(24,3)				

Gemäß Tab. 52 trat nach Resektion und Anlagen eines Stoma 2 - 3 mal seltener ein Rezidiv auf als nach Resektion mit Anastomose, was hauptsächlich auf die guten Erfolge nach totaler Proctocolektomie zurückzuführen ist. Auf die Aussagekraft dieser Erscheinung wurde jedoch schon im Kapitel "Lokalisation der Erkrankung" eingegangen.

3.2.3.6. Vagotomie

Gump (51) beschreibt 4 Patienten die vagotomiert wurden. Bei allen Vieren war das Resultat unbefriedigend, da die Symptome kaum abklangen.

3.2.3.7. Stoma oder Anastomose

Siehe ebenfalls Tab. 52, S. 78.

Entscheidungsfreiheit besteht zwischen folgenden Formen:

- | | | |
|----------------------------|----|---|
| A. ileo-rectale Anastomose | —— | B. Ileostomie und Colektomie
ohne Rectumamputation |
| C. Colonsegmentresektion | —— | D. Colostomie ohne
Rectumamputation |

Hierzu gibt es in der Literatur keine vergleichenden und nur wenige absolute Angaben, speziell für die Punkte B. und D..

3.2.4. ERNEUTE OPERATION WEGEN REZIDIVS (REOPERATIONEN) =====

De Dombal's Patienten, die sich einer zweiten Operation unterzogen, waren keinem größeren Risiko weiterer Operationen ausgesetzt als Patienten mit nur einer Primäroperation.

Greenstein (50) zeigt in Tab. 53 die rohen Rezidivoperationsraten (%) nach jeder folgenden Operation (Resektion und Bypass) an anfänglich 100 Patienten. Wenn "rohe" (ohne Berücksichtigung der Beobachtungsdauer) Reoperationsraten berechnet wurden, sank das Rezidivrisiko (Reoperationsrate wegen des erkrankten Rezidivs) mit jeder weiteren Operation: von 58 % nach der 1. Operation auf 47 % nach der 4. Operation, (Tab. 53).

Tab. 53: Einfluß jeder weiteren Operation auf die Rezidivrate bei verschiedener Lokalisation der Erkrankung, (Greenstein, 50).

Rezidivrate in % nach primärer	Zahl der vorangegangenen Operationen				
	0	1	2	3	4
Ileocolitis	65	64	48	54	47
Colitis	50	27	75	0	
Summe in %	63	58	53	48	47

Mit Hilfe versicherungsstatistischer Methoden (life-table), die unterschiedliche Beobachtungszeiträume berücksichtigen, ist genau das Gegenteil der Fall: das Rezidivrisiko oder Rezidivoperationsrisiko wird mit jeder folgenden Operation und mit der Dauer der Beobachtungen größer, (Tab. 54).

Tab. 54: Rezidivraten (life-table) nach jeder weiteren Operation,
(Greenstein, 50):

Beobachtungsjahre	Zahl der Operationen			
	1	2	3	4
1	17	22	7	20
2	30	36	28	40
3	35	48	51	60
5	43	58	90	
8	56	76		

Obige Zahlen geben die Reoperationsraten nach jeder vorhergehenden Operation der Patienten an, die dem Risiko eines weiteren Rezidivs ausgesetzt waren.

Aus der gesamten Studie von Greenstein geht ein Trend hervor, der zeigt, daß die natürliche Neigung der Erkrankung, bei am Colon operierten Patienten zu rezidivieren, sich nach jeder weiteren Operation verstärkt, unabhängig vom Operationstyp, Zahl der Operationen oder dem Erkrankungssitz. Darüberhinaus zeigt ein weiteres kumulatives Bild, daß wiederholt operierte Patienten ihr postoperatives Rezidiv nach jeder folgenden Rezidivoperation immer schneller bekommen. D.h., die Zahl der Rezidivoperationen an Colitis-Patienten ist umgekehrt proportional des rezidivfreien postoperativen Intervalls.

Korelitz (59) beschreibt 22 von 31 Rezidivpatienten (Ileostomie und Colektomie), die in Form einer Ileumresektion reoperiert werden mußten (Tab. 55). "Die multiplen Nachresektionen an 6 Patienten wurden wegen rezidivierenden Symptomen (Abszeß, Fistel, Obstruktion, Malabsorption) durchgeführt."

Tab. 55: Zahl der Patienten mit Rezidiv, n (%), nach der ersten Operation und die Reoperationsrate, n (%), nach weiteren Operationen bei Korelitz (59) anhand 67 primär resezierten Patienten. Rez. = Rezidiv.

Zahl der Operationen								
1.	1. Rez.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
67	31 (46)	22 (33)	6 (27)	3 (50)	3 (100)	1 (33)	1 (100)	1 (100)

Tab. 56: Krause (67): Rezidivrate nach Folgeoperationen.

Die erste Operation war entweder eine Resektion oder ein Bypass.
Alle weiteren waren Resektionen.

	primäre Resektion	primärer Bypass	Summe
	n (%)	n (%)	n (%)
1. Operation	141	9	150
1. Rezidiv	55 (39)	7 (77)	62 (41)
2. Operation	35 (25)	7 (77)	42 (28)
2. Rezidiv	11 (31)	7 (100)	18 (43)
3. Operation	2 (6)	7 (100)	9 (21)
3. Rezidiv	0 (0)	5 (71)	5 (56)
4. Operation		5 (71)	5 (56)

Im Gegensatz zu der Gruppe mit primärem Bypass zeigt die Gruppe mit primärer Resektion eine niedrigere Rezidivrate.

Ein Trend für ein höheres oder niedrigeres Rezidiv- oder Operationsrisiko nach weiteren Operationen ist unter Berücksichtigung aller Fälle nicht ersichtlich.

Lennard-Jones (75) benutzt zur Darstellung (Tab. 56) postoperativer Rezidivraten rohe ("crude") und versicherungsstatistische ("actuarial") Methoden.

Die Rezidivwahrscheinlichkeit war nach der 2. Resektion 2 mal (rohe) bis 3 mal (actuarial) so hoch wie nach der 1. Resektion (rechte Ileocolektomie).

Tab. 56: Rezidivrate ("crude" und "actuarial") nach jeder weiteren Operation.

	Rezidive (crude) n (%)	Rezidivrate in % (actuarial) nach	
		5 Jahren	10 Jahren
1. Operation	71		
1. Rezidiv	20 (28)	23	51
2. Operation	15 (21)		
2. Rezidiv	8 (53)	67	
3. Operation	6 (40)		
3. Rezidiv		57	

Weiterhin müssen innerhalb von 5. postoperativen Jahren (versicherungsstatistisch) 16 % und nach 10 Jahren 26 % aller primär resezierter Patienten mit einer Zweitresektion rechnen.

Wallensten (120) sah mit zunehmender Zahl der Nachoperationen ebenfalls ein höheres Rezidivrisiko. Außerdem wurde nach weiteren Rezidiven in jedem Fall eine Reoperation notwendig, (Tab. 57).

Tab. 57: Reoperationen und Rezidivraten nach jeder weiteren Operation.

Die Tabelle geht von 55 Resektionen und 11 chirurgischen konservativen Maßnahmen aus, (Wallensten, 120).

Zahl der Operationen	Zahl der Patienten	Rezidive n (%)
1.	66	19 (25)
2.	14	5 (36)
3.	5	2 (40)
4.	2	

Bei Stone (111, Tab. 58) lag die Chance weiterer Operationen anschließend jeweils wieder um 50 %.

Tab. 58: Rezidivraten nach jeder weiteren Operation anhand 74 operierten Patienten bei Stone (111).

Zahl der Operationen	Patienten n (%)	Rezidive n (%)
1.	74	51 (69)
2.	28 (38)	18 (64)
3.	11 (39)	10 (90-100)
4.	4 (36)	3 (75-100)

Die Tabelle 58 zeigt, daß 2/3 der Patienten nach Rezidivoperation ein 2. Rezidiv bekamen und daß nach jeder weiteren Operation kaum noch Heilungschancen bestehen. Auch sinkt die Reoperationsrate nicht.

Tab. 59: Arvanitakis (5): Rezidivrate nach erster Operation und Reoperationsraten.

	Patienten n (%)
1. Operation	53 (100)
1. Rezidiv	28 (53)
2. Operation	12 (23)
3. Operation	5 (42)

Tab. 60: Novak (90): Rezidive und Reoperationen wegen Rezidivs, aufgeteilt nach Resektion und Bypass (2. Operation). Pat. = Zahl der Patienten, † = postoperativ Verstorbene, Res. = Resektion.

	Pat.	Pat.	Pat.	Summe n (%)
1. Operation	35			
+	4			
1. Rezidiv	3	1	2	6 (19) von 31
keine Operation			2	
2. Operation	3 Res.	1 Bypass		4 (13/16)
+	1		1	2
2. Rezidiv	2	"gebessert"		2 (50/75)
+	1			1

Nach einer relativ guten Prognose nach primärer Colonresektion (Rezidivrate 19 %) scheint die Rezidivprognose nach Rezidivoperation ungünstiger zu sein: (50 bzw. 75 % Rezidive). Ein Patient verweigerte die 2. Operation und starb. Die Mortalität war mit 50 % nach 6 Rezidiven ebenfalls sehr hoch. Letztenendes konnte nur ein Patient nach dem 1. Rezidiv durch konservative Therapie geheilt werden.

Die Tabelle soll auch zeigen, wie schwierig die Darstellungsweise der Ergebnisse nach weiteren Operationen ist, da Novak (90) im Gegensatz zu anderen Autoren hierzu differenzierte Angaben macht und die Fallzahl sehr gering wird. Eine Schlußfolgerung ist problematisch.

3.2.4.1. Zusammenfassende Darstellung zum Faktor Reoperation

Die Aussagekraft einer Schlußfolgerung zu diesem Thema wird durch folgende drei Faktoren gemindert:

1. Nach einer oder mehreren Rezidivoperationen nimmt die Anzahl der Patienten ab, die einem erneuten Rezidivrisiko ausgesetzt sind und für eine Untersuchung zur Verfügung stehen.
2. Die Gesamtbeobachtung der Patienten mit mehreren Rezidiven umfaßt lange Zeiträume.
3. Neben der Definition ist auch die Darstellung der Rezidive in der Literatur unterschiedlich (Übersicht in Tab. 61).

Tab. 61: Übersicht (9 Autoren) über die jeweils höchste Rezidivrate bzw. Reoperationsrate nach erster- oder weiteren Operationen

Zeichenerklärung:

- | | |
|-------|---|
| act. | = "actuarial", d.h. versicherungsstatistisch, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten |
| roh | = absolute Zahlen |
| Rez. | = Angaben in Form von Rezidiven |
| Reop. | = Angaben in Form von Rezidivraten |

Autor	Rezidiv- bzw. Reoperationsrate war am höchsten nach der:			
	1. Operation	kein Unterschied zwischen 1. und 2. Operation	2. Operation	3. Operation
67	primäre Resek- tion (Rez./Reop.)	primärer Bypass (Rez./Reop.)		
50	roh (Reop.)		act. (Reop.)	
27		(Reop.)		
86		(Reop.)		
5		(Reop.)		(Rez.)
75			roh (Reop./ Rez.) u. act. (Reop./Rez.)	
90			(Rez.)	
120			(Rez.)	
59				ab 4. Op. (Reop.)

Tendenziell ist aus der Übersichtstabelle zu erkennen, daß die Prognose (Rezidive, Reoperationen) nach zwei oder weiteren Rezidivoperationen schlechter ist als nach der ersten Operation, insbesondere wenn den versicherungsstatistischen ("actuarial") Ergebnissen un der Rezidivdefinition ("Rez." in Tab. 61) die größere Bedeutung beigemessen wird.

4. DISKUSSION =====

4.1. DEFINITION DES POSTOPERATIVEN REZIDIVS

Eine einheitliche Rezidivdefinition fehlt. Es werden dazu in den einzelnen Arbeiten verschiedene oder keine Angaben gemacht. Die folgende Einteilung der Rezidivdefinition wäre möglich:

1. objektiv durch Untersuchungsverfahren (Röntgen, Endoskopie, Biopsie ...);
2. pathologisch-anatomisch: a) an der Resektionsgrenze (Stoma, Anastomose),
b) an anderer Stelle des Darmabschnitts (echte Neuerkrankung?);
3. klinisch (Aktivitätsindex).

4.2. ALLGEMEINE ÜBERLEGUNGEN ZUR REZIDIVURSACHE

Auch nach totaler Colektomie wegen alleiniger Colitis können Rezidive im Dünndarm auftreten. De Dombal (28) nimmt deshalb an, daß die hohe Zahl postoperativer Rezidive nicht auf die Operation zurückgeführt werden kann, sondern daß es aktive und weniger aktive Formen des M. Crohn gibt. Schalev (104) sieht in der hohen Rezidivrate von 60 % nach Resektion (Rezidive an vorher gesundem Darm) und einer Rezidivrate von 20 % bei Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden (Rezidive = spontane Ausdehnung der Erkrankung und nicht Wiederauftreten an gleicher Stelle) eine Stütze De Dombals Hypothese, daß nicht die Operationsmethode positive oder negative Auswirkungen auf das Rezidiv hat, sondern, daß die Progredienz und damit auch das postoperative Rezidiv selbst Ausdruck der Aktivität des Krankheitsprozesses ist, (ebenso: 47, 67, 75 und 86).

Schließlich ist auch immer an eine echte Neuerkrankung zu denken ("echtes" Rezidiv?).

Neben verbesserten Untersuchungsmethoden und höherer Aufmerksamkeit gegenüber einem möglichen M. Crohn scheint epidemiologischen Studien zufolge eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu bestehen. Es bietet sich der Gedanke an, die Erkrankung könne wie die peptischen Ulcera, zivilisatorischer, psychosomatischer Genese sein. Atwell (6) sah zu 9 %, Krause (66) zu 11 % und Arvanitakis (5) zu 12 % diese Ulcera bei Patienten mit M. Crohn. Nach Krause liegt die Häufigkeit der peptischen Ulcera in der Bevölkerung zwischen 5 und 6 %. Es scheint also, als zeigten M. Crohn Patienten vermehrt diese Ulcera. Es ist noch unsicher, ob zwischen den beiden Erkrankungen ein Zusammenhang besteht. In diesem Fall wäre ein weiterer möglicher rezidivprovozierender Faktor zu erörtern. Danach (im Rezidivfall nach kurativer Therapie) wäre vielleicht der Gedanke an eine echte Neuerkrankung zutreffend. Echte Neuerkrankung bedeutet, daß keinerlei Beziehung besteht zur gleichen Erkrankung, die vorher schon einmal bestand und kurativ (z. B. durch Resektion) behandelt wurde. In dem Fall würden die meisten der in dieser Arbeit behandelten Faktoren als Rezidivursache entfallen. Andererseits zeigt die Möglichkeit eines histologischen Befalls des makroskopisch vollständig normalen Darms mit Epitheloidzellgranulomen die Problematik der "kurativen" Operation auf.

4.3. LOKALISATION DER ERKRANKUNG UND DES REZIDIVS

Obwohl manche Autoren Rezidivangaben nach detaillierten Lokalisationsangaben machen, lassen sich diese nicht miteinander vergleichen, da der M. Crohn den gesamten Verdauungstrakt auch in Lokalisationskombinationen erfassen kann. Eine grobe Einteilung in Dünn- und Dickdarm ist deshalb zweckmäßig. Dem Rectum kommt hierbei eine Sonderrolle zu. Ebenfalls bestehen Unterschiede in der Lokalisationsdefinition: abgesehen von den verschiedenen Methoden der Lokalisationserkennung (Röntgen, Endoskopie, Chirurgie), spielt der Zeitpunkt der Erkennung eine Rolle: größte je erkannte Ausdehnung oder intra- bzw. postoperativ erkannte Ausdehnung. Letzte ist die gebräuchlichere. Dies scheint jedoch nur sinnvoll zu sein, wenn man davon ausgeht, daß zur Zeit der Operation nicht erkennbar erkrankter Darm, der vorher allerdings befallen war, als nicht mehr krankheitsverdächtig anzusehen ist und deshalb belassen werden kann. Hier zeigt sich allgemein das Problem der kurativen chirurgischen Therapie. Wie dem auch sei, entsprechend dem hier behandelten Krankengut (Tab. 31) traten nach Befall beider Darmabschnitte die meisten (37 %) postoperative Rezidive auf. Dann folgten die Rezidive nach primärem Sitz im Dünndarm (28 %) und im Colon (18 %). Auch Autoren, die ausschließlich Colitis-Patienten beschrieben, fanden nach primärem Befall beider Darmabschnitte doppelt so viel Rezidive wie nach alleiniger Colitis. Nicht ein einziger Autor beschreibt nach Colitis mehr Rezidive als nach "Ileo"-Colitis. Welche Rolle dem Rectumbefall zukommt, läßt sich nicht sicher sagen. Nach ileo-rectaler Anastomose traten wesentlich mehr Rezidive auf als nach totaler Proctocolektomie und diese waren oft im Rectum zu finden (Tab. 28 und 29, S. 38). Die Erklärung liegt wahrscheinlich in der größeren Radikalität der Proctocolektomie, die hier im Rectum bis an die Grenze ausgeschöpft wird: es kann nur ein Rezidiv am Ileostoma auftreten, wenn man von einem Rezidiv in anderen Darmabschnitten absieht. Vergleichbar ist allenfalls das Rezidiv im Ileum beider Operationsformen (Stoma/Anastomose). So zeigt sich, daß zur

Beantwortung der Frage, welchen Einfluß die Lokalisation der Primärerkrankung auf das Rezidiv hat, die Operationsform bzw. -radikalität und die Rezidivlokalisierung mit berücksichtigt werden müssen.

Folgende vier Punkte reduzieren die Aussagekraft der Ergebnisse vieler Autoren, die totale Proctocolektomie sei der ileo-rectalen Anastomose hinsichtlich der Rezidivprophylaxe überlegen:

1. Der eingangs des Kapitels 3.1.5.4. Primärlokalisierung und Rezidivlokalisierung erwähnte Gedanke, daß rein theoretisch auch anastomosierenden Verfahren die anatomische Rezidivmöglichkeit doppelt so hoch sei, wie nach Anlegen eines Stoma.
2. Bei Lockhart-Mumery (79) und Steinberg (109) enthalten die Angaben über Proctocolektomien und bei Krause (67) die ileo-rectalen Anastomosen Zweitoperationen.
3. Die Äußerung Krauses (67), man sei besonders bei jungen Patienten mit Proctocolektomien sehr zurückhaltend gewesen, legt den Verdacht nahe, daß z. Zt. der ileo-rectalen Anastomose in einem Teil der Fälle das Rectum befallen war, also nicht kurativ, d.h. vollständig reseziert wurde. Dieser Verdacht besteht auch bei Baker (8), Burman (14) und Weterman (128), die "ein normales oder fast normales Rectum" erwähnen und wird verstärkt durch die hohe Zahl alleiniger Rectumrezidive (ca. 1/3 aller Rezidive, Tab. 29). Bei Goligher (48) trat nach Colonresektion das Rezidiv gewöhnlich vor dem Stoma oder, im Fall der ileo-rectalen Anastomose, im Rectum auf. Er führt aus, daß trotz der guten Erfolge nach Proctocolektomie die ileo-rectale Anastomose angebracht sei, wenn das Rectum nur milde Veränderungen aufweise. (M. Crohn?); Heißt das ebenfalls nicht radikale Resektion? Die Rectumrezidive wären demnach keine echten Rezidive. Es ist zu erwarten, daß rektale Rezidive nach ileo-rectaler Anastomose weniger häufig sind, wenn das Rectum vollkommen gesund ist.

Bei einem Vergleich der alleinigen prästomalen- mit der alleinigen präanastomosalen Rezidivrate (Tab. 29 und 30) ist die ileo-rectale Anastomose dann kaum mehr der totalen Proctocolektomie unterlegen. Daraus kann jedoch nicht gefolgert werden, daß das Rezidivrisiko nach beiden Operationsformen gleich hoch ist. Schließlich ist ein Rezidiv im Rectum nach ileo-rectaler Anastomose, auch wenn dieses - soweit feststellbar - vollkommen gesund war, nicht auszuschließen.

4. Die viel höheren Rezidivraten nach ileo-rectaler Anastomose sind in Frage zu stellen, weil die nötigen Kriterien für diese Aussagen meist nicht zutreffen. Am auffälligsten sind die Ergebnisse von Nugent (91, Tab. 23) und Glotzer (45), die in diesem Zusammenhang oft zitiert werden: Nugent fand kein einziges Rezidiv nach 26 primären Proctocolektomien, obwohl jeder Patient über 10 Jahre beobachtet wurde. Die klinischen differentialdiagnostischen Kriterien gegenüber der Colitis Ulcerosa seiner retrospektiven Studie sind nicht akzeptabel. Die Röntgenaufnahmen konnten nicht verwertet werden; der Anteil der Patienten mit granulomatöser Colitis, die ileostomiert wurden, war mit 60 % sehr hoch. Bei Korelitz (59) waren dies 11 %. Bei Glotzer (45) waren es 44 %. Auch er sah nur ein Rezidiv bei 42 ileostomierten Patienten. Seine Studie erfüllt aber nicht die Kriterien für den Eingang in diese Arbeit. Es ist deshalb anzunehmen, daß in dem beobachteten Krankengut von Nugent (91) Patienten mit Colitis Ulcerosa enthalten sind.

Da diese beiden Resektionsmethoden oft angewandt werden, lassen sich die Rezidivangaben in Studien über Patienten mit M. Crohn des Colon nicht oder nur unter Vorbehalt der o. a. Gründe verwenden. Besonders läßt die Bedeutung des Rectumbefalls keine Schlußfolgerungen zu.

Einige Besonderheiten in den Darstellungen von Untergruppen (S. 42) sind einzigartig und daher nicht mit denen anderer Autoren vergleichbar. Um auf relativ aussagekräftiger Basis Schlußfolgerungen zu ziehen, verbleiben nur die Rezidivangaben der Autoren, die alle Lokalisationen berücksichtigen: die meisten Rezidive traten nach Ileo-Colitis, die wenigsten nach Colitis auf. Inwiefern auch dort im Vergleich die erwähnte Problematik im Colonbereich zum Tragen kommt, ist nicht interpretierbar.

Beziehung zwischen dem Alter des Patienten, der Krankheitslokalisation und der Rezidivrate:

Aus der Studie von Lockhart-Mumery (79) mit 350 primär erkrankten Patienten ergab sich bei der Analyse der Altersverteilung, bezogen auf die Krankheitslokalisation, folgendes Bild: Patienten mit Befall des Dünndarms + Colon (137 Fälle) befanden sich überwiegend in den jüngeren Altersgruppen (Gipfel: 20 - 29 Jahre). Solche ohne Ileitis aber mit ausgedehntem Colonbefall (110 Fälle) zeigten eine fast gleichförmige Verteilung über alle Altersgruppen. Jene mit Befall des Rectums + Sigmoid und lokalisierter Colitis (103 Fälle) waren hauptsächlich in den höheren Altersgruppen zu finden (Gipfel: 50 - 70 Jahre). Siehe auch Tab. 22. Sowohl die möglicherweise niedrigere postoperative Rezidivrate nach Resektion in mehr distalen Darmabschnitten, Tab. 19 - 21) und der niedrigeren postoperativen Rezidivrate bei primärer alleiniger Colitis (Tab. 31) als auch die höhere Rezidivgefährdung jüngerer Patienten (S.19, 20) lassen vermuten, daß zwischen den beiden Faktoren Alter des Patienten und Lokalisation der Erkrankung hinsichtlich der postoperativen Rezidivrate eine Beziehung besteht. Das hieße, daß bei mehr distaler Resektion deshalb weniger postoperative Rezidive auftreten, weil diese Gruppe aus überwiegend älteren Patienten besteht. Voraussetzung ist allerdings, daß die Altersverteilung der primär erkrankten Patienten in den Lokalisationsgruppen, wie sie Lockhart-Mumery (79) schildert, gleich der Altersverteilung der primär resezierten Patienten in diesen Gruppen ist.

Diesem spekulativen Zusammenhang sollte in anderen Studien nachgegangen werden.

Wenn man davon ausgeht, daß nach kurativer Resektion im Colon-Rectum-Bereich die Rezidivrate sinkt, würde die ohnehin geringste postoperative Rezidivrate bei primärer Colitis noch kleiner werden. Tatsächlich scheint deshalb nach Resektion einer primären alleinigen Colitis die postoperative Rezidivwahrscheinlichkeit am geringsten zu sein. Dann müßte allerdings die an sich höchste Rezidivrate bei primärer Ileo-Colitis nach Colektomie ebenfalls niedriger werden. Ob diese dann niedriger sein wird als nach primärer alleiniger Ileitis bzw. Dünndarm-erkrankung, bleibt spekulativ. Die höchste Rezidivquote bei primärem Dünn- und Dickdarbefeall und die niedrigste nach alleinigem Colonbefeall läßt außerdem vermuten, daß dies weniger auf die Primärlokalisation als auf die möglicherweise größere Ausdehnung der Erkrankung zurückzuführen ist. Es wurden jedoch keine Messungen vorgenommen, die dies bestätigen könnten. Wie in dem betreffenden Kapitel beschrieben, besteht jedoch ein Eindruck, der vermuten läßt, daß nach größerer Erkrankungsausdehnung ein höheres Rezidivrisiko zu erwarten ist.

Wichtiger als eine Einteilung der Patienten in die verschiedenen Primärlokalisationen der Erkrankung erscheint eine Einteilung in Rezidivlokalisationen (mit den Untergruppen Stoma und Anastomose). Schließlich bietet sich nach kurativer Resektion nicht der Ort der Primärerkrankung, sondern der verbliebene Restdarm dem Rezidiv als Entstehungsort an. Es würde sich dann zeigen, welches Darmsegment für ein Rezidiv besonders anfällig ist. Die daraus gewonnene Erkenntnis hätte ihren praktischen Wert darin, daß bei der Resektion der Primärerkrankung Rezidivprädisponierende Darmteile durch prophylaktische Mitresektion oder bestimmte Operationstechniken (hier evtl. durch Bypass) angegangen werden könnten. Vielleicht zeigte sich dann, daß nicht die Primärlokalisation, sondern die Ausdehnung der Erkrankung, die Radikalität der Operation und die Rezidivlokalisation bzw. der sich dem Rezidiv anbietende Darmabschnitt für das Rezidivgeschehen eher verantwortlich sind.

Nach dem derzeitigen Wissensstand (M. Ward, 121, 1979) werden segmentkernige Granulozyten, auch Makrophagen, bei M. Crohn geringfügig vermehrt produziert und besitzen gesteigerte metabolische und funktionelle Aktivität. Eine Ausnahme stellt der Dünndarm dar, bei dessen Beteiligung die Phagozytose der segmentkernigen Granulozyten abgeschwächt und deren Wanderung in Hautfenstern reduziert ist. Vielleicht spielt diese Erscheinung eine Rolle beim primären bevorzugten Dünndarmbefall und der Rezidivlokalisation, die ebenfalls bevorzugt im Dünndarm und bei Ileum-Colon-Anastomosen proximal zu finden ist. Der Grad des lymphatischen Befalls mag einerseits Ausdruck der Schwere der pathologischen Darmwandveränderung sein, andererseits ist es möglich, daß die lymphatische Obstruktion sekundär Einfluß auf den verbliebenen Darm nimmt. Dies könnte die Tendenz erklären, warum ein postoperatives Rezidiv im terminalen Ileum gerade proximal der Anastomose entsteht.

4.4. AUSDEHNUNG DER ERKRANKUNG

Längenmessungen des erkrankten Darms machte Davis (26), dessen Kollektiv auch einige Bypass-Rezidive enthielt, womit allerdings Befall präoperativ gesunden Darms gemeint ist. Resektatslängenmessungen geben die eigene Studie und Stone (111) wieder. Eine große Ausdehnung hatte vermehrt Rezidive zur Folge (eigene Studie und 111) oder die für den Patienten "unangenehmeren" Verläufe (67). Auch andere Autoren, deren Studie nur bedingt in dieser Arbeit (92, 101, 108) oder zu diesem Punkt (18, 67) verwertet werden können, bestätigen dies. Einzig De Dombal (27) erwähnt weniger und später auftretende Rezidive nach "ausgedehnter" Resektion ohne Längenangaben zu machen. Ein Bild kumulativen Rezidivrisikos ("actuarial") nach primärer Resektion bestätigt diese Aussage jedoch nicht, zumal in der Proctocolectomie- und der Dünndarmgruppe einige

Rezidive nach Studienende auftraten. Die Aussage ist deshalb nicht mehr zu vertreten. So ergibt sich ein deutlicher Eindruck, der mehr Rezidive nach ausgedehnter Erkrankung erwarten läßt. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß außer De Dombal, dessen Aussage zweifelhaft ist, keiner der Autoren nach mehr ausgedehnter Erkrankung weniger postoperative Rezidive beschreibt. Bei zukünftigen Messungen zur Klärung dieses Sachverhaltes ergeben sich folgende Probleme und Möglichkeiten:

1. Verwendung derjenigen Längenmessung, die die größte Ausdehnung (Röntgen, Endoskopie, Mesenterikographie) präoperativ angibt, einschließlich der Bereiche, die nicht mehr jedoch vorher als erkrankt erkennbar waren.
2. Resektatlängenmessungen (nur bei radikaler Resektion).
3. Messung befallenen Darmes in toto oder jeweils gesonderte additive Messung verstreuter Läsionen.

Die Mitresektion von Lymphknoten sollte der Beurteilung über die Radikalität der Resektion vorbehalten bleiben.

Unter Voraussetzung, daß eine teilweise spontane Heilung bei Patienten, die zur Operation gelangen unwahrscheinlich ist, empfiehlt sich der erste Vorschlag.

Da ein Trend besteht, daß nach ausgedehntem Befall mehr postoperative Rezidive zu erwarten sind, sollte zur Erforschung anderer rezidivbeeinflussender Faktoren und zur eventuellen Bestätigung dieses Trends in weiteren Studien eine Einteilung der Operierten nach langem und kurzem Darmbefall erfolgen.

4.5. ZEITPUNKT DES REZIDIVS

Abb. 6: De Dombal (27): Kumulatives Rezidivrisiko nach spezifischen Operationsverfahren.

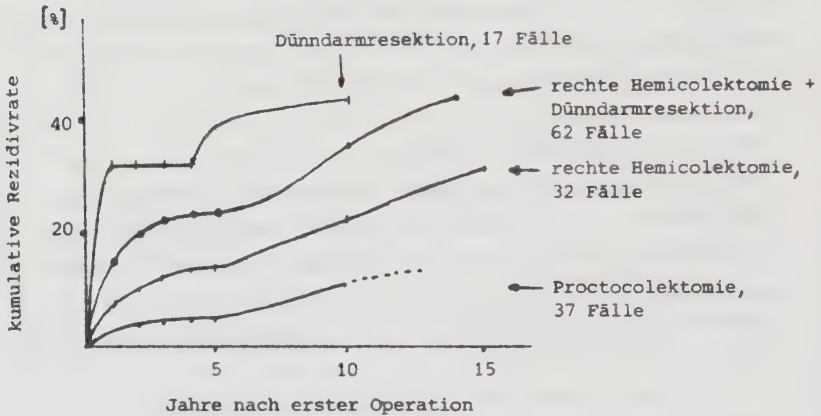


Abb. 6 zeigt zeitlich biphasigen Verlauf aller Kurven, mit einer deutlichen frühen (ca. 2 Jahre postoperativ) und einer leichten späten (ab 5 Jahre postoperativ) Rezidivhäufung. Bei Resektion im mehr proximalen Bereich (Dünndarm) war die Gesamtrezidivrate und die Zweiphasigkeit am ausgeprägtesten. Das zeitlich biphasige Auftreten von Rezidiven ist nicht nur in Verbindung mit verschiedener Krankheitslokalisation (Abb. 4 und 6) ersichtlich, sondern auch in dem Alter (Abb. 2, S. 17) und in der Dauer der Vorgeschichte (Tab. 38, Abb. 5, S. 49). Unter Hinzuziehung weiterer prognostischer Gesichtspunkte (Zufriedenheit des Patienten, Mortalität usw.) erkennt De Dombal zwei Typen von M. Crohn mit zwei unterschiedlichen Krankheitsbildern:

- Typ A:
1. Frührezidiv (bis ca. 2 Jahre postoperativ),
 2. Junge Patienten (großer Altersgipfel: 25 Jahre; kleiner Gipfel: 45 Jahre, z.Zt. der Operation),
 - (3.) Die Behauptung De Dombal's, daß primäre Colitis immer Frührezidive zur Folge hatte, ist nicht haltbar. Nach Studienende traten 3 Spätrezidive auf,
 4. Kurze präoperative Vorgeschichte (alle Rezidive mit Vorgeschichte < 1 Jahr traten innerhalb von 2 postoperativen Jahren auf),
 5. Schlechte Prognose (Unzufriedenheit mit Therapie, schlechte Gesundheit, hohe Mortalität).

- Typ B:
1. Spätrezidiv (5 - 10 Jahre postoperativ),
 2. Ältere Patienten (Gipfel: 35 Jahre, homogen),
 3. Primärer Dünndarmbefall (Trend),
 4. Lange Vorgeschichte (kein Patient < 14 Monate),
 5. Bessere Prognose (mindestens 3 x so gut wie Typ A).

Typ B bildet eine homogenere Gruppe als Typ A. Typ A ist in den Punkten 2. (Alter) und 4. (Vorgeschichte) bimodal, so daß es dort möglicherweise weitere Untergruppen gibt, die wegen der immer geringer werdenden Fallzahlen jedoch nicht deutlich werden.

Auch bei Greenstein (50) zeigt die kumulative Rezidivratenkurve ("actuarial") nach Resektion zeitlich biphasigen Verlauf: Erster Höhepunkt bis 4 Jahre postoperativ, zweiter ab 8 Jahre postoperativ. Rezidive nach nicht radikaler Operation hingegen (Bypass, Ileostomy diversion) traten monophasig als überwiegend Frührezidive auf.

In gleicher Darstellungsform zeigte die Kurve der Ileo-Colitis-gruppe biphasigen Verlauf, was in der Colitis-Gruppe nicht so deutlich wird. In dieser Darstellung sind zwar Bypass-Patienten inbegriffen; da jedoch Bypass-Rezidive zeitlich monophasisch auftraten, kann durch Weglassen der Rezidive nach

Bypass die Biphasigkeit der Kurve nur deutlicher werden.

Gleiches gilt für die Biphasigkeit des Rezidiveintritts bei Patienten, die zu Beginn der Erkrankung älter als 25 Jahre waren. Die Rezidive bei Patienten jünger als 25 Jahre traten überwiegend früh und momophasig auf. Dies würde dem Ergebnis De Dombals entsprechen, der Frührezidive öfters bei jungen Patienten sah. Ob auch hier ein zeitlich biphasiger Rezidiveintritt besteht, wenn die Rezidive nach primärem Bypass weggelassen werden, ist schwer zu sagen.

Greenstein vergleicht im Gegensatz zu De Dombal nicht das postoperative rezidivfreie Intervall mit der Dauer der Vorgesichte.

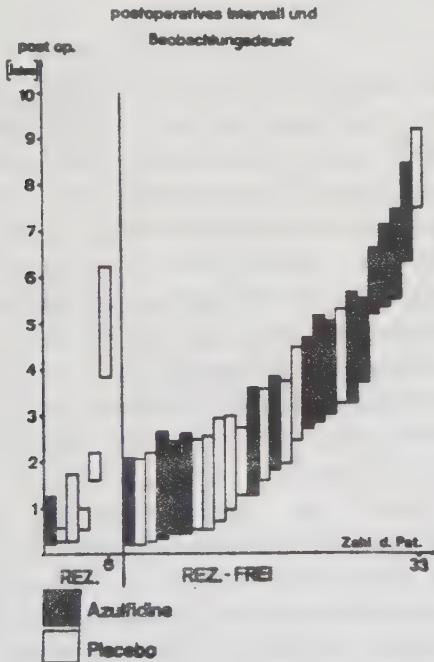
Es ist möglich, daß der starke kumulative Anstieg der frühen Rezidive eine Auswirkung ist von zurückgelassenem befallenen Darm, unadäquater Operationsverfahren oder postoperativen Komplikationen. Der intermediäre Abfall der Reoperationsrate mag eine vorübergehende Verbesserung des Prozesses nach Resektion vermuten lassen. Die späten Rezidive könnten der natürlichen Tendenz der Erkrankung entsprechen zu rezidivieren, was wahrscheinlich vom Operationstyp und anderen Maßnahmen unabhängig ist.

Wie De Dombal und Greenstein zeigt die postoperative zeitliche Rezidivratenverteilung bei Lennard-Jones (76) ebenfalls Biphasigkeit. In einer prozentualen Verteilung der Rezidivfälle auf die in dem entsprechenden postoperativen Jahr noch vorhandenen gesunden Patienten ("actuarial") lag die erste größte Häufung im 3., die zweite im 8. postoperativen Jahr.

Andere Autoren sahen einen monophasigen Rezidivverlauf mit Höhepunkt innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre (30, 66) oder im zweiten postoperativen Jahr (5) mit anschließendem gleichmäßigen Abfall.

Die Abb. 7 verdeutlicht, daß in der eigenen Studie ebenfalls in den ersten beiden Jahren das größte Rezidivrisiko bestand (5 von 6 Rezidiven).

Abb. 7:



Nach Goligher (48) besteht ein deutlicher kumulativer Anstieg der Rezidivrate bei Colon-resezierten Patienten nach 10 postoperativen Jahren. Es waren jenseits von 12 postoperativen Jahren nur noch wenige Patienten vorhanden, so daß diese Aussage problematisch ist.

Abgesehen von der Entscheidung, ob es eine zwei- oder einphasige Zeitform des Rezidiveintritts gibt, wird deutlich, daß besonders die ersten beiden (5, 27, 30, 66, eigene Studie) und zumindest die ersten vier (50, 77) postoperativen Jahre für den resezierten Patienten in Bezug auf das Rezidiv die gefährlichste Zeit ist.

Die naheliegende Erwägung, ein frühes Rezidiv (z.B. nach einem Jahr) könne auf nicht kurative Resektion zurückzuführen sein wird bei späteren, aber immer noch relativ frühen Rezidiven (z.B. nach 3 Jahren) fragwürdig.

Dauer der Beobachtung:

Die Zahl der Rezidive nimmt mit der Dauer der postoperativen Zeit ab. Trotzdem können noch nach 20 oder 30 Jahren Rezidive auftreten. Extrem frühe Rezidive mögen die Folge nicht kurativer Resektion sein; trotzdem gilt obiger Sachverhalt. Infolgedessen ist die postoperative Beobachtungsdauer eine der wichtigsten Beurteilungsfaktoren für die Ingesamt-Rezidivrate.

"Life-table plots", die unterschiedliche Beobachtungszeiträume berücksichtigen, sollten daher gegenüber den "rohen" Darstellungen größere Aussagekraft zukommen.

Von einigen Autoren wird eine Beobachtungszeit von durchschnittlich 3,5 Jahren gefordert. Dies scheint knapp bemessen zu sein. Eine zeitliche Häufung des Rezidivs nach Resektion (früher Anstieg mit langsamen Abfall oder Biphaseigkeit) mag interpretiert werden als Eigentümlichkeit der Erkrankung selbst; wie bei De Dombal (27), der zwei Krankheitsbilder schilderte (Früh-/Spätrezidiv). Vergleicht man das postoperative Intervall mit der Länge der Vorgeschichte und erkennt eine relative zeitliche Korrelation (z.B. Frührezidiv nach kurzer Vorgeschichte, (De Dombal, Abb. 5) mag dies nicht nur der Natur des M. Crohn zugeschrieben, sondern auch als individuelle Patienteneigenschaft interpretiert werden. In dem Sinne: Patient mit schwacher Konstitution erreicht im Krankheitsfall das komplizierte Stadium trotz medikamentöser Therapie → absolute Operationsindikation; im Rezidivfall entsteht dieses dann wegen mangelhafter Abwehr ebenfalls schnell. Zur Charakterisierung des M. Crohn-Krankheitsbildes scheint deshalb ein Vergleich der beiden Zeitintervalle angebracht.

4.6. ZEITPUNKT DER OPERATION

Vorausgesetzt, die Erkrankung breitet sich unter medikamentöser Therapie weiter aus und große Ausdehnung zöge mehr Rezidive nach sich, wäre hinsichtlich der operativen Rezidivprophylaxe und die postoperative nutritive Situation (29) eine frühe Resektion angebracht. Besonders in der vorpubertären Zeit sind die Symptome oft ernst (Malnutrition, verspätete Entwicklung). Auch ernste Komplikationen der chronischen Infektion, wie Amyloidose sind nicht ungewöhnlich. Einer frühen Operation junger Patienten steht jedoch ein höheres Rezidivrisiko bei jung Operierten (S. 15) gegenüber.

Grundsätzlich steht der die Operation eruiierende Arzt vor der Entscheidung, was für den jungen Patienten akzeptabler ist: die Gefahr der durch den M. Crohn bedingten Komplikationen und medikamentöser besonders Steroid-bedingter Schäden oder das wahrscheinliche, eventuell frühe Rezidiv.

4.7. POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE REZIDIVPROPHYLAXE

Jede prospektive Studie beschreibt den Medikamenteneffekt unter anderen Ermittlungs- und Darstellungsformen, was eine Deutung erschwert. Anthonisen (4) sah einen signifikanten Effekt von SASP (Salazopyrin^R) nur in den klinischen Symptomvariablen Stühle und Hb, beschreibt also keinen r e z i d i v prophylaktischen Effekt und beobachtete nur 12 früher resezierte Patienten. Die Studie von Summers (112) gibt in Teil II B (48 resezierte Patienten) auch keinen Effekt von Prednison, Sulfasalazine^R und Azathioprin in einem "ranking level" an. Wenckerts (126) positive Tendenz von SASP im Hinblick auf nicht deutlich definierte "klinische Rückfälle" nach Operation beinhaltet eine große Irrtumswahrscheinlichkeit. Die eigene Studie zeigt einen nicht signifikanten aber tendenziellen Rezidiv-vermeidenden Effekt von SASP (Azulfidine^R). Die Patientengruppe (33 Patienten) und die Rezidivgruppe (6 Patienten) war klein.

Andere Studien über Steroide testeten Untergruppen (74), Medikamentenkombinationen (11, 74), sind älteren Datums (107) oder haben retrospektiven Charakter, konnten aber ebenfalls keinen rezidivprophylaktischen Effekt erkennen.

So sind von denen, die eine positive Trenaussage machen können, streng genommen nur die Studien von Wenckert (126) und die eigene rezidivprophylaktisch zu verwerten. In der eigenen Studie bestand keine Übereinstimmung mit der Rezidivdefinition durch den Aktivitätsindex (CDAI) nach Best (12). Best bezog diesen auf nicht operierte Patienten.

Summers (112) integrierte den CDAI allerdings auch in seine "Wilcoxon ranking level" der resezierten Gruppe (Teil II B). Diese Kritik sollte nicht dazu führen, aufgrund strenger Auswahlkriterien jene Studien nicht zu berücksichtigen, da ein medikamentöser Symptomen- bzw. Patienten-Zustandseffekt in Form einzelner klinischer Variablen mit der Rezidivdefinition eng verknüpft ist, denn letztlich geht es um das Befinden des Patienten.

Somit ist eine postoperative rezidivprophylaktische Wirkung der drei Medikamente noch unbewiesen. Die eigene Studie, die die Rezidivprophylaxe am besten definiert, deutet jedoch auf eine positive Wirkung von Azulfidine^R hin.

4.7.1. Prämedikation und Zeitpunkt der Operation

Die Patienten mit aktivem M. Crohn (Gruppe I bei Summers, 112) reagierten gut auf SASP und besonders auf Prednison nach der Wilcoxon rank Methode. Nach kumulativen "life-table plots" ist nur Prednison signifikant besser und zeichnet sich durch einen schnellen (Optimum nach 7 Wochen) positiven Effekt aus.

In einer graphischen, jeweils wöchentlichen alleinigen CDAI-Darstellung über 17 Wochen zeigt Prednison einen sofortigen Index Abfall mit gleichbleibendem Level nach 7 Wochen. Sulfasalazine senkt weniger stark den CDAI auf 60 % des Ausgangswertes nach 15 Wochen Therapie. Azathioprin, wenn es einen Effekt zeigte, erreichte ein CDAI-Minimum nach 9 Wochen. Die Aussagen der heterogenen Studie von Summers sollte jedoch nicht überbewertet werden.

Unter folgenden Voraussetzungen (a - e) bieten sich 3 Vorschläge an:

- a) niedriger CDAI z. Zt. der Operation — weniger Rezidive,
weniger Komplikationen,
- b) geringere Komplikationen z.Zt. der Operation — weniger Rezidive
- c) radikalere Resektion — weniger Rezidive
- d) einige Wochen, Monate Zeit bis zur Operation
- e) Ansprechen des Patienten auf medikamentöse Therapie
- d) + e) weniger strenge Operationsindikation als allgemein üblich

1. Feststellen der Ausdehnung des entzündlich befallenen Darmes vor der präoperativen Medikation und entsprechender Festlegung des Operationsausmaßes, da in weniger aktivem Zustand das anatomische Ausmaß der Erkrankung weniger gut sichtbar ist. (Bei Summers Rückgang der röntgenologischen Symptome nach Prednison-Therapie).

2. Zeitliche Abstimmung der Operation mit der Prämedikation, um in möglichst wenig aktivem Gebiet zu operieren.
Z.B. Operation nach 7 Wochen Prednisongabe.
3. Wahl des voroperativen Medikamentes in Abhängigkeit von der Krankheitslokalisation: Prednison bei Dünndarmbefall, Prednison oder Sulfasalazin bei Befall beider Darmabschnitte, Sulfasalazin bei Dickdarmbefall. Entsprechend ändert sich die Dauer der Prämedikation und damit die Operationsindikation.

Medikamente wie SASP können bei der Erkrankung vielleicht dadurch hilfreich sein, daß sie zusätzlich die sekundäre Infektion kontrollieren oder in dem sie die intestinale Flora im Darmlumen oder im Gewebe ändern (siehe S. 1, Ätiologie). Dies könnte erklären, warum SASP bei aktivem M. Crohn eine bessere Wirkung zeigt als bei der Rezidivprophylaxe resezierter ("gesunder") Patienten (Summers 112), insofern zellwanddefekte Bakterien sekundärer Natur sind und eine sekundäre Infektion besteht.

4.7.2. Widersprüchlichkeit der Studien über Medikamenten- tests

Der Trend eines positiven postoperativen rezidivprophylaktischen Effekts von SASP in zwei Studien (Wenkert 126 und die eigene) widerspricht dem umgekehrt signifikanten besseren Effekt in einem ranking level von Placebo gegenüber Prednison und SASP (Summers, 112). Eine naheliegende Interpretation dieses Phänomens ist nicht möglich. Wie bereits erwähnt, sind den Studien von Wenckert (126) und der eigenen (35, 102) eine größere Aussagekraft beizumessen als beispielsweise der von Summers. Es ergibt sich bei der Durchsicht aller Studien über Medikamententests folgender Eindruck: jede Studie beschreibt vielleicht den wahren Medikamenteneffekt. Dieser wird jedoch unterschiedlich

definiert: als Rezidivdefinition des Autors, durch den CDAI, als CDAI, der in einem regressiven Ranking-Schema integriert ist oder ähnliches ohne diesen Index. Folglich wird in jeder Studie etwas anderes gemessen, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen muß. Die Kernfrage ist jedesmal, welchen klinischen Variablen gegenüber anderen die größte Bedeutung zukommen soll. Die Rezidivdefinition ist nichts anderes als eine Summe dieser Variablen. Solange die Krankheitsaktivität nicht einheitlich messbar ist, werden neue Studien ebenfalls uneinheitliche Medikamenteneffekte beschreiben. Ein erster Weg der Aktivitäts- und Rückfalldefinition lieferte 1976 Best (12) mit dem Crohn's disease activity index (CDAI). Auch in der eigenen Studie bestand keine Übereinstimmung der Rezidivdefinition mit dem CDAI von Best. Eine Ausrichtung oder Erweiterung des Indexes auf resezierte Patienten fehlt noch. Nur über diesen oder einen ähnlichen vereinheitlichenden Weg (neben der Äthiologieforschung) ist ein Vergleich verschiedener Studien möglich.

Ein weiterer Grund für unterschiedliche Aussagen sind die verschiedenen statistischen Darstellungen, teils in "life-table plots", teils in "rohen" Zahlen bzw. Graphiken. Erstere sind höher zu bewerten, da der Faktor Zeit vereinheitlicht wird. Als einer der Wenigen beschreibt Summers einzelne Sachverhalte einschließlich Untergruppen mit verschiedenen Methoden; am ausgiebigsten jedoch in Teil I (aktiver M. Crohn). Das erlaubt erstens eine Kontrolle von scheinbar sicheren, da signifikanten Aussagen; zweitens einen Vergleich gleicher Darstellungen anderer Autoren, sofern vorhanden.

Andere Unterschiede zwischen den Studien innerhalb der Variablen der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Rasse, Dauer der Vorgeschichte, CDAI...) führen ebenfalls zu anderen Ergebnissen, vorausgesetzt jene beeinflussen die Prognose. Nicht signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamentengruppen hinsichtlich jener Variablen (wie bei Summers) sind eine gute Voraussetzung für vergleichende Untersuchungen.

Die Schwierigkeit einer Schlußfolgerung aus Studien mit tatsächlichen und formellen Unterschieden, sowie die Problematik in der Bewertung der Aussagekraft einer Studie gegenüber einer anderen, steht hier stellvertretend für alle weiteren zu untersuchenden Faktoren in dieser Arbeit.

Neuere Studien über Medikamententests sollten sich aus Vergleichsgründen an der von Summers orientieren oder eine andere fundierte Form der Aktivitäts- bzw. Rückfall- oder Rezidivdefinition verwenden. Letzteres ist aus folgendem Grund angebracht: Summers zeigt in einer graphischen Vertrauensgrenzdarstellung, daß im Gegensatz zu Teil I (aktiver M. Crohn) im gesamten Teil II (fraglicher M. Crohn und resezierte Patienten) kaum ein klinisch wichtiger Unterschied eines der drei Medikamente (SASP, Prednison, Azathioprin) gegenüber Placebo zu erwarten ist. Auch bei dieser Darstellung endet die schematische Studiauswertung letztlich in der persönlichen Entscheidungsfrage des Untersuchers: was ist ein klinisch wichtiger Unterschied im Krankheitszustand des Patienten? Summers definiert diesen im gesamten Teil II mit einer Zunahme um 20 % der Patienten, die den wünschenswertesten "ranking level" in der Placebo-Gruppe erreichten.

Versuch und Irrtum kennzeichnen noch immer den Stand der Suche nach einer medikamentösen postoperativen Rezidivprophylaxe. Eine derzeitige prospektive europäische Multicenter-Studie mit SASP (Azulfidine^R) soll einen Teil der Probleme lösen.

4.8. KRITIK DER EIGENEN UND WEITEREN STUDIEN

Trotz einiger sich aus dieser Arbeit ergebenden Trends über die Wirksamkeit rezidivbeeinflussender Faktoren nach Resektion, dürfen die darin enthaltenen Aussagen nicht als grundlegend oder unbedingt angesehen werden. Diese beziehen sich lediglich auf die verfügbare Literatur, deren Heterogenität sich nicht eignet, allgemeingültige Thesen zu diesem Thema zu treffen. Selbst relativ deutliche Schlußfolgerungen können in Frage gestellt werden. Auch eine zukünftige Arbeit gleichen Themas unter Verwendung weiterer, neuerer Literatur käme wahrscheinlich zu keinem aussagekräftigeren Ergebnis. Jede zusätzliche, für dieses Thema, verwendete Literatur wäre ein zusätzlicher Baustein in der Vielgestaltigkeit der Studien untereinander, der Definitionen und Darstellungsweisen.

Diese Arbeit darf nicht als Antwort, sondern kann anlässlich einer Doppel-Blind-Studie als Sichtungsarbeit über die zu diesem Thema gehörende Problematik verstanden werden.

Zur Bewältigung dieses Themas gehört neben der Äthiologieforschung eine prospektiv ausgerichtete Studie mit kritischen und vollständig angewandten Diagnosekriterien, einer oder mehreren handhabbaren Rezidivdefinitionen, langen Beobachtungszeiträumen (10 Jahre), vielen Patienten aufgrund der Heterogenität der Kollektive selbst und der sich aus dem Thema ergebenden vielen Untergruppen.

5. SCHLUSS
=====

Alter der Patienten:

Junge Patienten, wahrscheinlich besonders junge Frauen, sind rezidivgefährdeter als ältere. Ob junge Patienten auch schneller ein Rezidiv bekommen, bleibt zu bestätigen. Die Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und der primären Krankheitslokalisation sollte hinsichtlich des postoperativen Rezidivrisikos untersucht werden, siehe Diskussion S. 94.

Geschlecht der Patienten:

Von einer geschlechtsbezogenen Rezidivhäufung bei Frauen kann nicht gesprochen werden. Es scheint keine Beziehung zwischen Geschlecht und Lokalisation zu bestehen.

Lokalisation der Erkrankung:

Bei Befall beider Darmabschnitte (Dünndarm + Colon) traten die meisten (37 %) postoperativen Rezidive auf. Danach folgten in der Häufigkeit die Rezidive mit primärem Sitz im Dünndarm (28 %) und im Colon (18 %). Eine Beeinflussung der Rezidivrate bei primärem Befall beider Darmabschnitte durch eine möglicherweise größere Ausdehnung der Primärerkrankung ist wegen fehlender Messungen nicht auszuschließen. Auch Autoren, die ausschließlich Patienten mit Colitis beschreiben, fanden bei primärem Befall beider Darmabschnitte doppelt so viele Rezidive als bei alleiniger primärer Colitis. Kein Autor beschreibt nach Colitis mehr Rezidive als nach "Ileo"-Colitis. Welche Bedeutung dem Rectumbefall zukommt ist unklar, da Angaben über Operationen in diesem Bereich problematisch sind, weil wahrscheinlich nicht immer radikal reseziert wurde. Rezidive fanden sich oft im Rectum während sonst die proximale Seite der Anastomose vom Rezidiv bevorzugt wird.

Ausdehnung der Erkrankung:

Trotz weniger Messungen und unbefriedigender Kriterienauswahl für diesen Abschnitt besteht ein Trend, der bei ausgedehntem Befall ein höheres Rezidivrisiko vermuten läßt. Kein Autor erwähnt gegenteilige Fälle.

Dauer der Vorgeschichte des M. Crohn:

Bei teilweise widersprüchlichen Aussagen ergibt sich der Trend höherer Rezidivrate nach kurzer Vorgeschichte. Ob es dann zu überwiegend "Frührezidiven" kommt, bleibt zu prüfen. Soweit feststellbar bestand keine Beziehung zwischen der Krankheitslokalisation und der Dauer der Vorgeschichte.

Medikamentöse Rezidivprophylaxe:

Während die eigene Studie eine tendenzielle positive SASP-Wirkung (Azulfidine^R) erkannte (5 von 6 Rezidiven in der Placebo-Gruppe) und auch Wenckert (126) einen positiven SASP-Effekt fand, beschrieb Summers (112) einen signifikant besseren Effekt von Placebo gegenüber Prednison und Sulfasalazine. Ein postoperativer rezidivprophylaktischer Effekt ist somit nicht erwiesen. Steroide zeigten ebenfalls keinen Effekt (11, 74, 97). Die Rezidivdefinitionen anderer Autoren waren nicht akzeptabel.

Radikalität der Operation:

Keine Studie erbrachte nach nicht- oder weniger-radikalem Vorgehen eine niedrigere Rezidivrate als nach radikaler Resektion. Trotzdem scheint eine radikalere gegenüber einer sparsameren Resektion keinen Vorteil zu bieten, da bei Opferung großer Darmabschnitte während Rezidivoperation die Gefahr der zu ausgedehnten Darmresektion mit all ihren Folgen besteht. Die Aussagekraft von intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen ist zweifelhaft. Eine radikalere Resektion scheint bezüglich des postoperativen Verlaufs und der Intensität eines evtl. späteren Rezidivs günstiger zu sein. Da die radikalste Resektion das Rezidiv nicht ausschließt, kann die radikale Operation nicht

eo ipso als überlegenes operationstaktisches Verfahren angesehen werden.

Zeitpunkt der Operation:

In welchem zeitlichen (Vorgeschichte) oder qualitativen (Ausprägungsgrad der Erkrankung, Dringlichkeit der Operation) Krankheitszustand eine Operation mehr oder weniger Rezidive erwarten läßt ist aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilbar.

Technik der Operation:

Nach Bypass-Verfahren ist mit einer mindestens doppelt so hohen "Rezidiv"-Rate zu rechnen wie nach Resektion.

Ob die zeitlich 1-phasige Resektion der mehrphasigen überlegen ist, könnte weiter untersucht werden.

Über verschiedene Anastomosen- und Stomaformen, Nahttechniken, Vagotomie und der Entscheidung zwischen Stoma oder Anastomose existieren keine rezidivbezogenen vergleichenden Untersuchungen.

Bei einem Übersichtsvergleich (Tab. 52, S. 78) ergaben sich nach Anastomose im Colonbereich etwa 2 - 4 mal so viele Rezidive wie nach Anlegen eines Stoma. Daraus kann nicht geschlossen werden, daß bei Entscheidungsfreiheit das Stoma vorzuziehen ist. Es ist zu berücksichtigen, daß bei diesem Vergleich jeweils unterschiedliche Voraussetzungen bestanden.

Reoperation wegen Rezidivs:

Dieser Punkt ist am schwierigsten zu beantworten, da sich hier alle Faktoren summieren, die einen Vergleich und eine Schlußfolgerung behindern. Trotzdem: Tendenziell scheint das Rezidivrisiko nach jeder weiteren Operation zu steigen.

Faktorenkombinationen:

Sie sind meist heterogen, einzigartig und wären als Schlußfolgerung zu spekulativ. Außerdem sind vergleichende Untersuchungen über Faktorenkombinationen selten.

Schlußfolgerung:

Rückblickend ergeben sich zwei Eindrücke:

1. Kein einzelner Faktor besitzt alleinige rezidivbeeinflussende Wirkung. Aufgrund der - wenn auch fraglichen - Tendenzen in vielen Abschnitten scheint es sich bei dem Rezidiv um ein multifaktorielles Ereignis zu handeln (siehe z.B. Faktor "Radikalität").
2. Je nachdem wie ein Faktor gemessen wird, wird diesem eine rezidivbeeinflussende Wirkung zugeschrieben oder nicht (die vielen widersprüchlichen Ergebnisse).
Trotz der Unsicherheit, die für die verschiedenen und manigfaltigen Faktoren der Rezidivbeeinflussung besteht, lassen sich Tendenzen erkennen, deren Bestätigung Ziel und Aufgabe weiterer Untersuchungen sein muß.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Adson, M. A.; I. Benjamin, M. B. Dockerty:
Postcolectomy Ileitis and related disorders.
Arch Surg 102; 326-331 (1971).
2. Almy, Th. P.; P. Sherlock:
Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastroenterology 51; 757 (1966).
3. Amman, R.:
Häufigkeit und Prognose des M. Crohn.
Fragen aus der Praxis Nr. 33; 1679 (1975).
4. Anonisen, P.; F. Bárány, O. Folenborg, S. Jarnum, A. Holtz:
Kristensen, P. Riis, H. Worning:
The clinical effect of Salazosulphapyridine (Salazopyrin)
in Crohn's disease. A controlled double blind study.
Scand. J. Gastroent., 9, 549-554 (1974).
5. Arvanitakis, C.; J. W. Manier:
Crohn's disease: A clinical study of 75 patients.
American journal of Gastroenterology 59, 533 (1973).
6. Altwell, J. D.; H. L. Duthie, J. C. Goligher:
The outcome of Crohn's disease.
Brit. J. Surg., 52, 966-972 (1966).
7. Aylett, S. O.:
Diffuse ulcerative colitis and its treatment by ileorectal
anastomosis.
An. R. Coll. surg. Engl. 27, 260 (1960)

8. Baker, W. N. W.:
Ileo rectal anastomosis for Crohn's disease of the colon.
Gut 12, 427-431 (1971).
9. Banks, B. M.; L. Zetzel, H. S. Richter:
Morbidity and Mortality in regional enteritis.
Report of 168 cases.
The american Journal of Digestive Disease, 14, 369-379
(1969).
10. Bárány, F.:
Medical management.
Scandia internat. Symposia: Regional Enteritis (Crohn's
disease), 155-162, Stockholm 1971.
11. Bergman, L.; U. Krause:
Postoperative treatment with corticostereoids and
salazosulphapyridine (Salazopyrin^R) after radical resection
for Crohn's disease.
Scand. J. Gastroenterol., 11, 651-656 (1976).
12. Best, W. R.; J. M. Beckett, J. W. Singleton, F. Kern:
Development of a Crohn's disease activity index. National
cooperative Crohn's disease study.
Gastroenterology 70, 439-444 (1976).
13. Brown, C. H., F. E. Daffner:
Regional enteritis II. Results of medical and surgical
treatment in 100 patients.
Ann. Intern. Med. 49, 595-606 (1958).
14. Burman, J. H.; W. T. Cook and J. T. Williams:
The fate of ileorectal anastomosis in Crohn's disease.
Gut 12, 432-436 (1971).

15. Carstensen, J.; E. Poulsen:
Food additives and food contaminants.
Skandia Internat. Symposia: Regional Enteritis (Crohn's Disease).
Stockholm 1971, 283-297.
16. Cattell, R. B.:
In panel discussion: Regional enteritis.
Gastroenterology 36, 398-408 (1959).
17. Cave, D. R.; D. N. Mitchell, S. P. Kane, B. N. Brooke:
Further animal evidence of a transmissible agent in Crohn's Disease.
Lancet 2, 1120-1122 (1973).
18. Colcock, B. P.; J. H. Vansant:
Surgical treatment for regional enteritis.
New Engl. J. Med. 262, 435-439 (1960).
19. Colcock, B. P.:
Operative technique in surgery for Crohn's disease and its relationship to recurrence.
Surgical Clinics of North America, Vol. 53 No 2, 375-380 (1973).
20. Cook, W. T.:
Nutritional and metabolic Factors in the aethiology and treatment of regional enteritis.
Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 17, 137 (1955).
21. Cook, W. T.; J. H. Burman and J. A. Williams
Post colectomy ileitis.
Unpublished data (1970), quoted by Burman (14).

22. Mc. Conell, R. B.:
Genetics in Crohn's disease.
z. Gastroenterologie 17 Suppl. S. 61-65 (1979).
23. Crohn, B. B.; L. Ginzburg and G. D. Oppenheimer:
Regional ileitis.
Jour. A.M.A. Vol. '99 No. 16 (1932).
24. Crohn, B. B. und H. Yarnis:
Regional enteritis.
2nd ed. Grune and Stratton New York 1958.
25. Grohn, B. B.; L. Ginsburg and G. D. Oppenheimer:
Grannulamatous Diseases of the small and large bowl.
Gastroenterology Vol. 52 No. 5 (1967).
26. Davis, J. M.:
The prognosis of Crohn's disease of the small intestine.
Postgrad. Med. J. 37, 783-791 (1961).
27. De Dombal, F. T.; I. Burton, J. C. Goligher:
Recurrence of Crohn's disiaase after primary excisional
surgery.
Gut 12, 519-527 (1971).
28. De Dombal, F. T.:
The Results of Surgical Treatment for Crohn's disease.
Brit. J. Surg. Vol 59, No. 10, 826-829 (1972).
29. De Dombal, F. T. 1970. Personal communication
30. Deltz, E.; N. Nantschmann:
Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Enterocolitis
granulomatosa Crohn.
Münch. med. Wschr. 118, Nr. 15, 465-468 (1976).

31. Edwards, H.:
Crohn's disease.
J. roy. Coll. Surg. Edin. 9, 115-127 (1964).
32. Edward, H. C.:
Modern Trends in Gastroenterology.
edited by F. Avery Jones.
33. Engel, A.; T. Larsson:
Regional Enteritis (Crohn's Disease).
Skandia International Symposia. Nordiska Bokhandelens
Förlag, Stockholm 1971.
34. Evans, J. G.:
The epidemiology of Crohn's disease.
Clinics in Gastroenterology 1, 355 (1972).
35. Ewe, K.; K. H. Holtemüller, U. Baas, U. Eckhardt,
A. Krieg, J. Kutzner, A. Schäfer:
Rezidivprophylaxe nach Darmresektion wegen M. Crohn durch
Salazosulfapyridin (Azulfidine^R). Eine Doppelblind-Studie.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 930-932 (1976).
36. Fahrländer, H.:
Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn
Gemeinsames und Unterschiede.
Me. Klinik 70, 1583-1594 (1975).
37. Fahrländer, H.; E. Shalev:
Die Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch. med. Wschr. 99, 2207 (1974).
38. Farmer, R. G.; W. A. Hawk, R. B. Turnbull:
Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical
study of 615 cases.
Gastroenterology 68, 627-635 (1975).

39. Fawaz, K.; G. R. Dickersin, H. Goldman, W. Gross,
J. F. Patterson, D. J. Glotzer:
Long term results of colectomy for granulomatous colitis.
Gastroenterology 66, 691 (Abstr.) (1974).
40. Fawaz, K.; D. J. Glotzer, H. Goldman, G. R. Dickersin:
Ulcerative Colitis and Crohn's disease of the Colon.
A comparison of the long term postoperative course.
Gastroenterology 71, 372-378 (1976).
41. Freyberger, H.:
Psychosomatik der Colitis Ulcerosa und des M. Crohn.
Therapiewoche 27, 6675-6682 (1977).
42. Fruin, R.; J. Miree, Littmann:
Roentgentherapy for regional enteritis.
Gastroenterology 52, 134-134 (1967).
43. Garlock, J. H., B. B. Crohn:
An appraisal of the result of surgical treatment of
Regional Enteritis.
Penn. med. Ass., 127, 205 (1945).
44. Gjone, E.; J. Myren, O. M. Orning:
Grohn's disease in Norway - clinical features.
Scand. J. Gastroent. 1, 101-105 (1966).
45. Glotzer, D. J.; R. C. Gardner, H. Goldman et al.:
Comparative features and cause of ulcerative and
granulomatous colitis.
New. Engl. J. Med. 282, 582-587 (1972).
46. Goldstein, F.:
Value of uncontrolled trials in use of sulfasalazine.
New. Engl. J. Med. 293, 455 (1975).

47. Goligher, J. C.:
The surgical treatment and its results s.a. Diskussion.
In: Regional enteritis. Crohn's disease.
Scandia Internat. Symp. Oct. 1970 Stockholm (1971)
P. 166-176.

48. Goligher, J. C.:
Current Status of surgical treatment for ulcerative
colitis and Crohn's disease of the large bowel.
Canadian Journal of Surgery 21 (1), 28-32, 37-38 (1978).

49. Goligher, J. C.:
Ileal recurrence after ileostomy and excision of the
large bowel for Crohn's disease.
Brit. J. Surg. 59, 253-269 (1972).

50. Greenstein, A. J.; D. B. Sackar, B. S. Pasternack,
H. D. Jonowitz:
Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and
ileocolitis. Crude and cumulative rates.
New. Engl. J. Med. 293, 685-690 (1975).

51. Gump, F.; M. J. Lepore:
Prognosis in acute and chronic regional enteritis.
Gastroenterology 39, 694-701 (1960).

52. Hantschmann, N.; E. Deltz, H. Haage:
Die Resektionsbehandlung der Enterocolitis granulomatosa
Crohn unter Berücksichtigung der Artriographie.
(in Vorbereitung).

53. Hawk, W. A.; R. B. Turnbull:
Primary ulcerative disease of the colon.
Gastroenterology 51, 802-805 (1966).

54. HELLERS, G.:
Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974.
Acta chirurgica scandinavica, Suppl. 590, 1-84 (1979).
55. HENNING, N.:
Klinik der Ileitis regionalis.
Gastroenterologia 95, 258-267 (1961).
56. HERFARHT, Ch.; K. EWE:
Die chirurgische Behandlung des M. Crohn.
Der Chirurg 48, 569-576 (1977).
57. JACKSON, B. B.:
Cronic Regional Enteritis.
Ann. Surg. 148, 81-87 (1958).
58. JONES, J. H.; J. E. LENNARD-JONES, H. E. LOCKHARD-MUMMERY:
Experience in the treatment of Crohn's disease of the
large intestine.
Gut 7, 448-452 (1966).
59. KORELITZ, B. I.; D. H. PRESENT, L. I. ALPERT:
Recurrent ileitis after ileostomy and colectomy for
frnulomatous colitis.
New. Engl. J. Med. 287, 110-115 (1972).
60. KORELITZ, B. I.; H. D. JANOWITZ:
Controversy on recurrent ileitis after ileostomy:
Background and Speculation.
Gastroenterology 65, 498-501 (1973).
61. KIEFER, E. D.; F. W. NUGENT:
Treatment of regional ileitis.
South. M. J. 51, 438-442 (1958).

62. Kiefer, E. D., J. R. Ross:
Criteria in management of chronic ileitis.
J.A.M.A. 129, 104-108 (1945).
63. Kiefer, E. D.; S. F. Marshall, M. P. Brolsma:
Management of chronic regional ileitis.
Gastroenterology 14, 118-130 (1950).
64. Kiefer, E. D.:
Surg. Clin. N. Amer. 35, 801 (1955).
65. Kirsner, J. B.:
Genetic aspects of inflammatory bowel disease.
Clinics in Gastroenterology 2:§, 557-575 W. B. Saunders
(1973).
66. Krause, U.:
Early or late operation in the treatment of Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. 6, 479-482 (1971).
67. Krause, U.; L. Berman, B. J. Norlen:
Crohn's disease - A clinical study based on 186 patients.
Scand. J. Gastroent. 6, 97-108 (1971).
68. Kremer, K.; A. Jüremann.
Klinik, Therapie u. Behandlungsergebnisse beim M. Crohn.
Actuelle Chir. 8, 179-188 (1973).
69. Krieg, H.; H. Brünner, K. Ewe, R. Eckhardt:
Chirurgisch internistische Therapie des M. Crohn.
Leber, Magen, Darm, Sonderdruck 7. Jahrgang, Heft 2,
97-102 (1977).
70. Kuspira, J.; R. Bhambhani, S. H. Singh, H. Links:
Familial occurrence of Crohn's disease.
Human Heredity 22, 239 (1972).

71. Kyle, J.:
Surgical treatment of Crohn's disease of the small intestine.
Brit. J. Surg., Vol. 59, No. 10 (1972).
72. Kyle, J.:
Crohn's Disease. Heinemann, London 1972.
73. Lear, P. E.:
The physiological basis for the surgical treatment of regional enteritis.
The Surgical Clinics of North America.
D. B. Saunders Co., Philadelphia and London.
74. Lefton, H.B.; R. G. Farmer, V. Fazio:
Ileorectalanastomosis for Crohn's disease of the colon.
Gastroenterology 69, 612-617 (1975).
75. Lennard-Jones, J.E.; G. A. Stadler:
Prognosis after resection of chronic regional ileitis.
Gut 8, 332-336 (1967).
76. Lennard-Jones, J. E.:
Medical aspects of Crohn's disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 61, 81 (1968).
77. Lennard-Jones, J. E.:
Bacteria and Crohn's disease.
Z. Gastroenterol. 17 (1979), Suppl. 105-108.
78. Lewison, R.:
Segmental enteritis.
Surg. Gynec. Obstet. 66, 215 (1938).
79. Lockhart-Mummery, H. E.:
Crohn's disease of the large bowel.
Brit. J. Surg. 59, 824-826 (1972).

80. Mestrovic, J. M.:
Chirurgische Behandlungsergebnisse des M. Crohn.
Med. Welt 26, Heft 52, 2324-2328 (1975).

81. Meyers; Ruble, Ashley:
Clinical course of regional enteritis.
presented at the American Gastroenterology Association.
meeting, May 17-18 (1957).

82. Miller, B.; F. Fervers, R. Rohbeck, G. Stromeyer:
Zuckerkonsum bei Patienten mit Morbus Crohn.
Verh. 82. Tg. Dtsch. Ges. Innere Med. 922-924 (1976).

83. Mitchell, D. N.; R. J. W. Rees:
Agent transmissible from Crohn's Disease tissue.
Lancet 2, S. 168-171 (1970).

84. Mitchell, P. D.; K. Parent:
Chell wall-defektive Pseudomonas-like bakteria:
Their passible significane in the ethiology of Crohn's
disease.
Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 109-112 (1979).

85. Misiewicz, J. J.; J. E. Lennard-Jones, A. M. Connel,
J. H. Baron, F. Avery Jones:
Lancet 1, 185-188 (1965).

86. Mörl, M.; H.-G. Zoberlein, M. Classen:
Morbus Crohn. Verlauf und Prognose bei 168 Kranken.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1325-1329 (1978).

87. Morichau-Beauchant, M.; C. Matuchansky, J. L. Dofing,
L. Yver et J. Morichau-Beauchant:
Entéríte Régional chez des jumeaux homozygotes.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1, 783-788 (1977).

88. Morson, B. C.:
Pathology of Crohn's disease.
Clinics in Gastroenterology 1, 265-278 (1972).
89. Norlén, B. J.; U. Krause, L. Bergman:
An epidemiological study of Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. 5, 385-390 (1970).
90. Novac, J.:
Chirurgische Behandlung der chronischen Krankheit des
Dickdarms.
Zentralblatt Chir. 102, 1506-1511 (1977).
91. Nugent, F. W.; M. C. Verdenheimer, W. A. Meissner,
R. C. Haggitt:
Prognosis after colonic resection for Crohn's disease
of the colon.
Gastroenterology 65, 398-402, (1973).
92. Van Patter, W. N.; J. A. Bargen, M. B. Dockerty,
W. H. Feldman, C. W. Mayo, J. M. Waugh:
Regional enteritis.
Gastroenterology 26, 237-350 (1954).
93. Pitzler, K. O.; O. Sölch, J. Plog:
Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der chronischen
Enteritis Regionalis Crohn.
Zbl. Chir. 101, 39-43 (1976).
94. Pollock, A. V.:
Crohn's disease.
Brit. J. Surg. 36, 258-279 (1958).
95. Reifferscheid, M.:
Chirurgie des M. Crohn.
Med. Klin. 70, 747-756 (1975).

96. Rhodes, J. B.; J. B. Kirsner:
The early and late course of Patients with ulcerative colitis after ileostomy and colectomy.
Surg. Gynecol. Obstet 121, 1303-1314 (1965).
97. Rhodes, J.; R. M. Smith:
Effekt of low dose steroids on clinical relaps in Crohn's disease.
Gut 19, 606-610 (1978).
98. Riis, P.; P. Anthonisen, H. R. Wulff, O. Falkenberg, O. Bennevie, V. Binder:
Scand. J. Gastroent. 8, 71-74 (1973).
99. Ritchie, J. K.; H. E. Lockhard-Mummary:
Non- restorative surgery in the treatment of Crohn's disease of the large bowel.
Gut 14, 263-269 (1973).
100. Schneider, R.:
Choice of churgical treatment in Crohn's disease and its effects to recurrence of the disease.
Revue Médicale de la Suisse Romande 95 (4), 281-286 (1975).
101. Schofield, P. F.:
The natural history and treatment of Crohn's disease.
Ann. roy. Coll. Surg. 36, 258-279 (1965).
102. Schubert, U.:
Das postoperative Rezidiv bei M. Crohn. Untersuchung zur Prophylaxe mit Salazusulfapyridin (Azulfidine^R).
Dissertation, Mainz 1978 (Prof. Ewe).
103. Sell, G.:
Chirurgische Therapie des M. Crohn.
Therapiewoche Heft 13 (1973).

104. Shalev, E. H.; H. Fahrländer:
Die Rezidivhäufigkeit bei operiertem und nicht operiertem
M. Crohn.
Schweiz. med. Wschr. 105, 336-338 (1975).
105. Singelton, J. W.:
The national cooperative Crohn's disease study (NCCDS):
Preliminary results of part I. A cooperative study.
J. Gastroenterology 70, A 80/938 (1976).
106. Smith, I. S.; S. Young, G. Gillespie et al.:
Epidemiological aspects of Crohn's disease in Clydesdale
1961-1970, Gut 16, 62 (1975).
107. Sparberg, N.; J. B. Kirsner:
Long-term corticosteroid therapy for regional enteritis
an analysis of 58 courses in 54 patients.
Ann. J. Dig. Dis. 11, 865-880 (1966).
108. Stahlgren, L. H.; L. K. Furgeson:
The results of surgical treatment of chronic regional
enteritis.
J. Am. med. Ass. 1975, 986-989 (1961).
109. Steinberg, D. M.; R. N. Allan, B. N. Brooke, W. T. Cooke,
J. Alexander-Williams:
Sequelae of colectomy and ileostomy: Comparison between
Crohn's colitis and ulcerative colitis.
Gastroenterology 68, 33-39 (1975).
110. Steinberg, D. M.; R. N. Allan, H. Thompson, B. N. Brooke,
J. Alexander-Williams, W. T. Cooke:
Excisional surgery with ileostomy for Crohn's colitis
with particular reference to factors affecting recurrence.
Gut 15, 845-851 (1974).

111. Stone, W.; M. C. Veidenheimer, M. Corman, J. A. Collier:
The dilemma of Crohn's disease: Long term follow up of
Crohn's disease of the small intestine.
Dis. Col. Rectum 20 (5) 372-376 (1977).
112. Summers, R. W.; D. M. Switz, W. R. Best, J. W. Singleton:
National cooperative Crohn's disease study: Results of
drug treatm.
Gastroenterology 77, 847-869 (1979).
113. Taub, R. N.; D. Sachar, L. E. Siltzbach:
Transmission of ileitis and sarcoid granulomas to mice.
Trans. Assoc. Am Phy. 87, 219-224 (1974).
114. Thayer, W. R., H. M. Spiro:
Ileitis after ileostomy: praestomal ileitis.
Gastroenterology 42, 547-554 (1962).
115. Tönnesmann, E.; P. A. Bürkle, B. Schäfer, K. Federlin:
Humoraler u. zellulärer Immunstatus bei Pat. mit C. Crohn.
Klinische Niederschrift 20, 1097-1107 (1979).
116. Truelove, S.; A. Pena:
Course and prognosis of Crohn's disease.
Gut, 17, 192-201 (1976).
117. Truelove, S. C.; G. Watkinson, G. Draper:
Brit. med. J. II, 1708-1711 (1962).
118. Turnbull, R. B.; F. L. Weakley, R. G. Farmer:
Ileitis after colectomy and ileostomy for nonspecific
ulcerative colitis: Report of 35 cases.
Dis Colon Rectum 7, 427-435 (1964).
119. Turnbull, R. B.; P. F. Schofield, W. A. Hawk:
Nonspecific ulcerative colitis.
Advanc. Surg. (Chic.) 3, 161-225 (1968).

120. Wallensten, S.:
Results of surgical treatment in Sweden
In: Regional enteritis. Crohn's disease.
Scandia Internat. Symp. Oct. 1970 Stockholm 1971 p. 177-194
121. Ward, M.:
Phagocytic in Crohn's Disease.
Z. Gastroenterol. 17, Suppl. 116-124 (1979).
122. Warren, Sommers:
Cicatrizing enteritis (reg. enteritis) as a pathologic
entity Analysis of 120 cases.
Amer. J. Path 24. 475-501 (1948).
123. Watson, D. W.; A. Quigley, R. J. Bolt:
The cytotoxicity of circulating lymphocytes from ulcerative
colitis patients for human colon epithelial cells:
disease specificity and relationship to disease activity.
Gastroenterology 50, 886 (abstract) (1966).
124. Watts, J.; E. S. Hughes:
Ulcerative colitis and Crohn's disease: results after
colectomy and ileorectal anastomosis.
Br. J. Surg. 64, 77-83 (1977).
125. Watts, J.; F. T. De Dombal, G. Watkinson:
Long term prognosis of ulcerative colitis.
Br. Med. J. 1, 1447-1453 (1966).
126. Wenckert, A. M.; M. Kristensen, A. E. Eklund, F. Barany,
S. Jarnum, H. Worning, O. Folenborg, A. Holtz, O. Bonnevie,
P. Riis:
The long term prophylactic effect of Salazosulphapyridine
(Salazopyrin^R) in primarily resected patients with Crohn's
disease. A controlled double - blind trial.
Scand. J. Gastroent, 13, 161-167 (1978).

127. Wenckert, A.; F. Brahme, T. Nilsson:
Operationsindikationer vid Crohn's sjukdom.
Nord. Med. 83, 334-339 (1970).
128. Weterman, Spena:
The long term prognosis of ileorectal anastomosis and
proctocolectomy in Crohn's disease.
Scand. J. gastroent. 11, 185-191 (1976).
129. Wilcoxon, F.:
Wilcoxon Rancing Test for impaired measurement.
Biometricx Bulletin 1, 80 (1945).
130. Zeitler, H.; M. Classen:
M. Crohn: Verlauf und Prognose.
Fortschr. Med. 89 Nr. 34 (1971).
131. Zöberlein, H. G.:
M. Crohn, Verlauf u. Prognose.
Dissertation, Erlangen 1974 (Prof. Demling).

LEBENS LAUF

Am 26. Dezember 1949 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Alfred John und seiner Ehefrau Ursula in Altenkirchen geboren.

Von 1956 - 1960 besuchte ich die Grundschule und von 1960 - 1970 das Neusprachliche Gymnasium in Altenkirchen, wo ich das Abitur ablegte.

Nach einer achtmonatigen Wehrdienstzeit wurde ich 1971 zum Studium der Zahnmedizin in Mainz zugelassen. 1972 bestand ich das Vorphysikum, 1974 das Physikum und 1978 das Staatsexamen.

Nach einer siebenmonatigen Restwehrdienstzeit als Stabsarzt auf einer Zahnstation arbeite ich zur Zeit als Assistent in der väterlichen Praxis.

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. Ewe für die Überlassung
des Themas und die Unterstützung bei dieser Arbeit recht
herzlich danken.

